

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Mai 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/42300 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04,
A61K 31/437, A61P 9/00, 15/00 // (C07D 471/04, 231:00,
221:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12966

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2001 (09.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 57 751.2 22. November 2000 (22.11.2000) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STASCH, Jo-
hannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109,
42651 Solingen (DE). FEURER, Achim [DE/DE];
Schlinghofenerstr. 36, 51519 Odenthal (DE). WEIGAND,
Stefan [DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE).
STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstr. 124, 51467 Bergisch
Gladbach (DE). FLUBACHER, Dietmar [DE/DE];
Walderstr. 352, 40724 Hilden (DE). ALONSO-ALIJA,
Cristina [ES/DE]; August-Macke-Weg 3, 42781 Haan(DE). WUNDER, Frank [DE/DE]; Viktoriastr. 91, 42115
Wuppertal (DE). LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmers-
berger Str. 60, 42553 Velbert (DE). DEMBOWSKY,
Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA
02116 (US). STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad
30, 42113 Wuppertal (DE). PERZBORN, Elisabeth
[DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL CARBAMATE-SUBSTITUTED PYRAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: NEUE CARBAMAT-SUBSTITUIERTE PYRAZOLOPYRIDINDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel pyrazolopyridine derivatives of the formula (I), wherein R¹ represents hydrogen or a di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl group, R² represents a rest of the formula -O-CO-NR³R⁴, wherein R³ and R⁴ are the same or different and represent a rest of the group comprising optionally substituted C₁-6 ?alkyl, optionally substituted C₁-6 ?alkenyl, or optionally substituted C₁-6 ?cycloalkyl; or which, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a five- to seven-membered saturated heterocycle that may optionally contain an additional hetero atom from the group N, O, S and/or that may be optionally substituted, and to the salts, isomers and hydrates of said derivatives, as stimulants of the soluble guanylate cyclase and for use as agents for treating cardiovascular diseases, hypertension, thromboembolic diseases and ischemia, sexual dysfunction or inflammations, and for treating diseases of the central nervous system.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrazolopyridinderivate der Formel (I), worin R¹ für Wasserstoff oder einen Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonylrest steht, R² für einen Rest der Formel -O-CO-NR³R⁴ steht, wobei R³ und R⁴ gleich oder voneinander verschieden sein können und für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C₂₋₆-Alkenyl, oder gegebenenfalls substituiertem C₃₋₈-Cycloalkyl, steht; oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten und/oder gegebenenfalls substituiert sein kann; sowie Salze, Isomere und Hydrate davon als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und zur Verwendung als Mittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypertonie, von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, sexueller Dysfunktion oder Entzündungen sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Neue Carbamat-substituierte Pyrazolopyridinderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lös-
5 liche Guanylatcyclase stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arznei-
mittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Er-
krankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das
10 cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO),
das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale
überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die
Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposhat (GTP). Die bisher bekannten Ver-
15 treter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach
der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriure-
tische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimu-
lierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei
Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das
20 ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den
Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die
Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen
nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des
Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die
durch NO.

25 Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phos-
phodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine
entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere
bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation
30 und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen,
welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter patho-

physiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

15

20

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223).

25

30

Weiterhin sind in der WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569 und WO 00/21954 Pyrazolopyridinderivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase beschrieben. In diesen Patentanmeldungen sind auch Pyrazolopyridine beschrieben, welche einen Pyrimidinrest in 3-Position aufweisen. Derartige Verbindungen weisen eine sehr hohe in vitro Aktivität bezüglich der

Stimulation der löslichen Guanylatcyclase auf. Allerdings zeigte es sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigenschaften wie beispielsweise ihrem Verhalten in der Leber, ihrem pharmakokinetischen Verhalten, ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung oder ihrem Metabolisierungsweg einige Nachteile aufweisen.

5

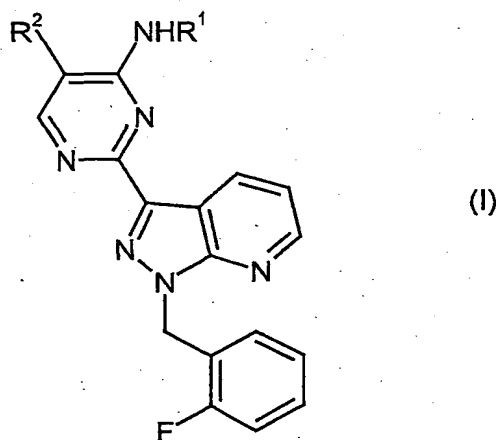
Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrazolopyridinderivate bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen.

10

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindungen durch Verbindungen gemäß Anspruch 1 gelöst. Diese neuen Pyrazolopyridinderivate zeichnen sich durch einen Pyrimidinrest in 3-Position aus, der ein bestimmtes Substitutionsmuster aufweist, nämlich einen Carbamat- oder Thiocarbamatrest in 5-Position des Pyrimidinrings sowie eine Aminogruppe oder eine Dialkylamidgruppe in 4-Position des Pyrimidinrings.

15

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I)



20

worin

R^1 für Wasserstoff oder einen Di- C_{1-6} -alkylaminocarbonylrest steht,

R^2 für einen Rest der Formel $-O-CX-NR^3R^4$ steht,

wobei

5

X für O oder S steht;

10

R^3 und R^4 gleich oder voneinander verschieden sein können und für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus H, gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertem Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertem C_{2-6} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} -Alkylcarbonyloxy- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertem Hydroxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls mit einem C_{1-6} -Alkylrest substituiertem Phenyl, einem gegebenenfalls über einen C_{1-6} -Alkylrest an das Stickstoffatom gebundenen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus oder gegebenenfalls substituiertem C_{3-8} -Cycloalkyl, steht, wobei R^3 und R^4 nicht gleichzeitig H sein können;

20

oder

25

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten und/oder gegebenenfalls substituiert bzw. mit einem Phenylring anelliert sein kann;

30

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), bei denen

5 R^1 für Wasserstoff oder einen Di- C_{1-6} -alkylaminocarbonylrest steht,

R^2 für einen Rest der Formel $-O-CX-NR^3R^4$ steht,

wobei

10

X für O oder S steht;

R^3 und R^4 gleich oder voneinander verschieden sein können und für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus H, C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls einen CN- oder einen Halogensubstituenten trägt, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkylcarbonyloxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-6} -alkyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, Phenyl, p-Tolyl, einem über einen C_{1-6} -Alkandiyrest an das Stickstoffatom gebundenen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Sauerstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertem C_{3-8} -Cycloalkyl, steht, wobei R^3 und R^4 nicht gleichzeitig H sein können;
oder

20

25

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten und/oder gegebenenfalls substituiert bzw. mit einem Phenylring anelliert sein kann;

30

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I), bei denen

5 R^1 für Wasserstoff oder einen Diethylaminocarbonylrest steht,

R^2 für einen Rest der Formel $-O-CX-NR^3R^4$ steht,

wobei

10

X für O oder S steht;

15

R^3 und R^4 gleich oder voneinander verschieden sein können und für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus H, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Butan-2-yl, Methoxyethyl, 2-Methoxy-1-methylethyl, 1-Cyano-1-methylethyl, 2-Cyanoethyl, 2-Chlorethyl, Ethoxycarbonylmethyl, Hydroxycarbonylmethyl, 2-Propenyl, Phenyl, p-Tolyl, 1,3-Dioxolan-2-methyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl, steht, wobei R^3 und R^4 nicht gleichzeitig H sein können;

20

oder

25

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O enthalten und/oder gegebenenfalls einen Substituenten aus der Gruppe Methylcarbonyl, Ethoxycarbonyl oder t-Butoxycarbonyl, tragen kann, oder zusammen für 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-N-yl stehen;

30

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

10

15

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans-Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

25

30

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

- 5 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer Hydrate vorkommen, wobei die Zahl der an das Molekül gebundenen Wassermoleküle von der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung abhängt.

- 10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

- 15 Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

- 20 Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen, Propylen, α -Methylethylen, β -Methylethylen, α -Ethylethylen, β -Ethylethylen, Butylen, α -Methylpropylen, β -Methylpropylen, γ -Methylpropylen, α -Ethylpropylen, β -Ethylpropylen, γ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen, Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

- 25 Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

- 30 Alkinyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt

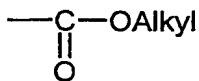
mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

5 Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

10 Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

15 Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

25 Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

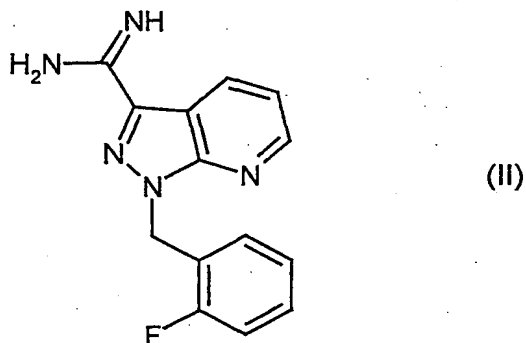
5 Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

10 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

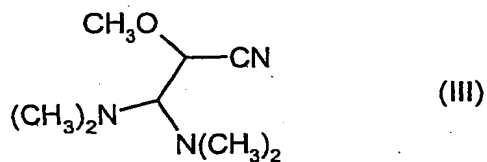
Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

15 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl,
20 Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen
25 Rest.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden durch die Umsetzung der Verbindung der Formel (II)



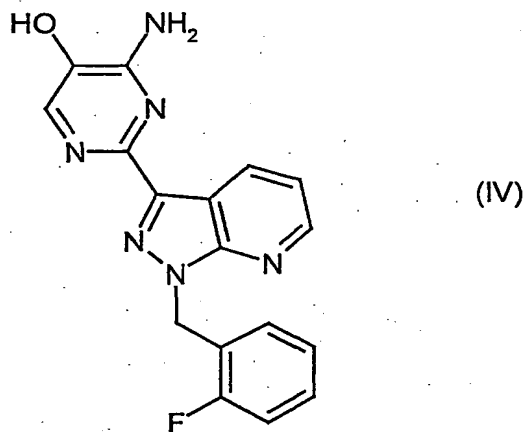
mit der Verbindung der Formel (III)



5

in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base unter Erhitzen und anschließender Überführung der Ethergruppe in die freie Hydroxygruppe zu Verbindungen der Formel (IV)

10



sowie die anschließende Umsetzung mit Verbindungen der Formel $X-CO-NR^3R^4$,

15

worin

X für einen Halogenrest oder Alkoxyrest steht,

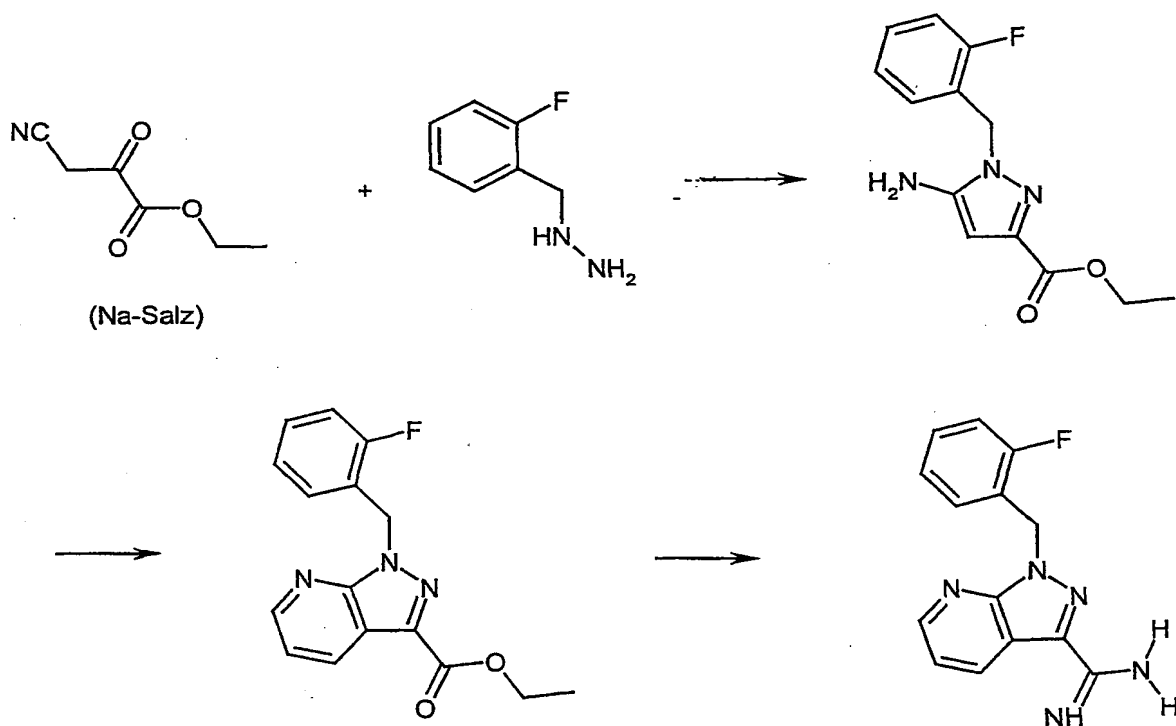
R³ und R⁴ die vorstehend angegebene Bedeutung haben;

5

in einem organischen Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base sowie gegebenenfalls unter anschließender Entfernung von Schutzgruppen zu Verbindungen der Formel (I).

10

Die Verbindung der Formel (II) lässt sich gemäß folgendem Reaktionsschema herstellen:



15

Die Verbindung der Formel (II) ist in einer mehrstufigen Synthese aus dem literaturbekannten Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters (Borsche und Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97) erhältlich. Durch dessen Umsetzung mit 2-Fluorbenzylhydrazin unter Erhitzen und Schutzgasatmosphäre in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan erhält man den 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-

carbonsäureethylester, der durch Umsetzung mit Dimethylaminoacrolein oder 1,1,3,3-Tetramethoxypropan im sauren Medium unter Schutzgasatmosphäre und Erhitzen zum entsprechenden Pyridinderivat cyclisiert. Dieses Pyridinderivat 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester wird durch eine
5 mehrstufige Sequenz, bestehend aus Überführung des Esters mit Ammoniak in das entsprechende Amid, Dehydratisierung mit einem wasserentziehenden Mittel wie Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Nitrilderivat, Umsetzung des Nitrilderivats mit Natriummethylat und abschließende Reaktion mit Ammoniumchlorid in die Verbindung der Formel (II) überführt.

Die Verbindung der Formel (III) kann aus den (z.B. bei Aldrich) käuflich erhältlichen Verbindungen t-Butoxybis(dimethylamino)methan und Methoxyacetonitril durch Umsetzung dieser Reaktanden vorzugsweise in äquimolaren Mengen gegebenenfalls in einem organischen inerten Lösungsmittel wie einem cyclischen Ether, vorzugs-
15 weise Dioxan, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 60-110°C, vorzugsweise 70-90°C, insbesondere 80°C hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (II) und (III) zur Verbindung der Formel (IV) kann durch Einsatz der Reaktanden in äquimolaren Mengen beziehungsweise unter Verwendung der Verbindung der Formel (III) im leichten Überschuss in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol, vorzugsweise Isoamylalkohol in Gegenwart einer geringen Menge einer Base, beispielsweise einem organischen Amin, insbesondere Piperidin, vorzugsweise bei
25 Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 60-130°C, vorzugsweise 80-120°C, insbesondere 110°C, und anschließende Freisetzung der Hydroxygruppe durch Umsetzung der so erhaltenen Verbindung mit einer vorzugsweise äquimolaren Menge eines Thiols wie beispielsweise Thiophenol in Gegenwart einer geringen
30 Menge einer Base wie einer Alkalimetallbase, beispielsweise einem Alkalimetallcarbonat, vorzugsweise Kaliumcarbonat in einem organischen Lösungsmittel

wie beispielsweise 1-Methyl-2-pyrrolidon vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 1 Stunde, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 100-200°C, vorzugsweise 150-200°C, durchgeführt werden.

5

Die Verbindungen der Formel (IV) können mit Verbindungen der Formel X-CONR³R⁴, wobei X, R³ und R⁴ wie vorstehend definiert sind, zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden. Diese Carbamoylderivate sind entweder käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte Weise zugänglich. Beispielhaft sei hier die Umsetzung entsprechender sekundärer Amine mit Phosgen oder Phosgeneratzmitteln wie Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen) oder Bis(trichlormethyl)carbonat (Triphosgen) genannt (vgl. J. March, Advanced Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley 1985, 370, D. Hoppe, Synthesis 1996, 149-154). Die hierfür benötigten sekundären Amine sind
10
entweder käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann bekannte Weise zugänglich, beispielsweise durch Umsetzung eines primären Amins mit einem entsprechenden Aldehyd oder Keton unter Verwendung eines für derartige Reaktionen herkömmlich eingesetzten Reduktionsmittels, beispielsweise einem Metallhydridkomplex, vorzugsweise einem Alkalimetallhydridkomplex wie Natriumcyanoborhydrid
15
(„Reduktive Aminierung“, vgl. K.-L. Yu, J. Ostrowski, P. Reczek, M.M. Mansuri, J.E. Starrett Jr., Synthetic Communications, 1995, 25, 2819-2827).
20

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (IV) mit Verbindungen der Formel X-CONR³R⁴, wobei X, R³ und R⁴ wie vorstehend definiert sind, zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) erfolgt vorzugsweise entweder in einem für derartige Reaktionen herkömmlich verwendeten organischen Lösungsmittel wie beispielsweise einem cyclischen Ether, insbesondere Tetrahydrofuran (THF), in Gegenwart einer äquimolaren Menge oder eines leichten Überschusses einer Base, vorzugsweise einer Alkalimetallbase, bevorzugt eines Alkalimetallhydrids und
25
insbesondere bevorzugt Natriumhydrid vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 12 Stunden, bei Raum-
30

temperatur. Die Reaktanden werden hierbei äquimolar oder das Carbamoylderivat im leichten Überschuss eingesetzt. Eine andere Möglichkeit besteht in der Durchführung der Reaktion in Pyridin ohne weitere Base vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise 2 Stunden, bei
5 erhöhter Temperatur von 60 bis 130°C, vorzugsweise 80 bis 120°C und insbesondere bei 110°C.

Analog kann auch die Umsetzung der Verbindung der Formel (IV) mit Thio-carbamoylchloriden zu den entsprechenden Carbamaten erfolgen. Bevorzugt ist die
10 Umsetzung in Pyridin. Die erfindungsgemäß verwendeten Thiocarbamoylchloride sind käuflich erhältlich.

Anschließend können gegebenenfalls am Molekül vorhandene Schutzgruppen auf dem Fachmann bekannte Weise entfernt werden. Dies bezüglich sei beispielsweise
15 auf T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991, bezüglich möglicher Schutzgruppen und deren Entfernung aus der Zielverbindung verwiesen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht
20 vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine
25 direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

30

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische
5 Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems
10 wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion, Osteoporose, Gastroparese und Inkontinenz eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind.
15 Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen,
20 Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen,
25 Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. Sie eignen sich auch zur
30 Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und

Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

5 Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkt-geschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen
10 Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

15 Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen
20 Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbid-dinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau
25 von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

30

Biologische Untersuchungen

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

- 5 Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃:25;
- 10 Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren
- 15 Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %. Die Ergebnisse sind nachstehend in
- 20 Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [µM]
2	0,65
6	0,27
11	0,52
15	0,32
19	0,42
26	0,34

Bestimmung der Leberclearance in vitro

5 Ratten werden anästhesiert, heparinisiert, und die Leber in situ über die Pfortader perfundiert. Ex vivo werden dann aus der Leber mittels Collagenase-Lösung die primären Ratten-Hepatozyten gewonnen. Es wurden $2 \cdot 10^6$ Hepatozyten pro ml mit jeweils der gleichen Konzentration der zu untersuchenden Verbindung bei 37°C inkubiert. Die Abnahme des zu untersuchenden Substrates über die Zeit wurde bioanalytisch (HPLC/UV, HPLC/Fluoreszenz oder LC/MSMS) an jeweils 5
10 Zeitpunkten im Zeitraum von 0-15 min nach Inkubationsstart bestimmt. Daraus wurde über Zellzahl und Lebergewicht die Clearance errechnet.

Bestimmung der Plasmaclearance in vivo

15 Die zu untersuchende Substanz wird Ratten über die Schwanzvene intravenös als Lösung appliziert. Zu festgelegten Zeitpunkten wird den Ratten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und durch herkömmliche Maßnahmen Plasma daraus gewonnen. Die Substanz wird im Plasma bioanalytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden über herkömmliche hierfür
20 verwendete nicht-kompartimentelle Methoden die pharmakokinetischen Parameter errechnet.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen
25 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

30

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

5

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- 10 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die
- 15 erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

- Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben,
- 20 beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

BeispieleAbkürzungen:

5

RT: Raumtemperatur

EE: Essigsäureethylester

MCPBA: m-Chlorperoxybenzoesäure

BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6

10

(50:9:25.15; org. Phase)

DMF: N,N-Dimethylformamid

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

15

T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)

T1 EtOH1: Toluol - Methanol (1:1)

C1 E1: Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:1)

C1 E2: Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:2)

20

Methoden zur Ermittlung der HPLC-Retentionszeiten:*Methode A (HPLC-MS):*Eluent: A= CH₃CN B=0.6 g 30%ige HCl /l H₂O

Fluss: 0.6 ml/min

25

Säulenofen: 50°C

Säule: Symmetry C18 2.1*150mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B	Fluss (ml/min)
0	10	90	0.6
4	90	10	0.6
9	90	10	0.8

*Methode B (HPLC):*Eluent: A=5 ml HClO₄/l H₂O, B=CH₃CN

Fluss: 0.75 ml/min

5 L-R Temperatur: 30.00°C 29.99°C

Säule: Kromasil C18 60*2mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B
0.50	98	2
4.50	10	90
6.50	10	90
6.70	98	2
7.50	98	2

*Methode C (HPLC):*10 Eluent: A= H₃PO₄ 0.01 mol/l, B=CH₃CN

Fluss: 0.75 ml/min

L-R Temperatur: 30.01°C 29.98°C

Säule: Kromasil C18 60*2mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B
0.00	90	10
0.50	90	10
4.50	10	90
8.00	10	90
8.50	90	10
10.00	90	10

15

Methode D (chirale HPLC):

Eluent: 50% iso-Hexan, 50% Ethanol

Fluss: 1.00 ml/min

Temperatur: 40°C

5 Säule: 250*4,6 mm, gefüllt mit Chiralcel OD, 10 µm

*Methode E (HPLC-MS):*Eluent: A= CH₃CN B=0.3 g 30%ige HCl / l H₂O

Fluss: 0.9 ml/min

10 Säulenofen: 50°C

Säule: Symmetry C18 2.1*150mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B	Fluss (ml/min)
0	10	90	0.9
3	90	10	1.2
6	90	10	1.2

*Methode F:*15 Eluent: A= CH₃CN + 0,1% HCOOH B= H₂O + 0,1% HCOOH

Säulenofen: 40°C

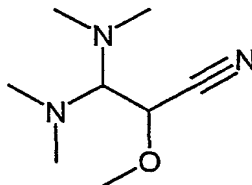
Säule: Symmetry C18 2.1*150mm

Gradient:

Zeit (min)	%A	%B	Fluss (ml/min)
0	10	90	0.5
4	90	10	0,5
6	90	10	0,5
6,1	10	90	1,0
7,5	10	90	0,5

Ausgangsverbindungen:**I. Synthese von 3,3-Bis(dimethylamino)-2-methoxypropionitril**

5

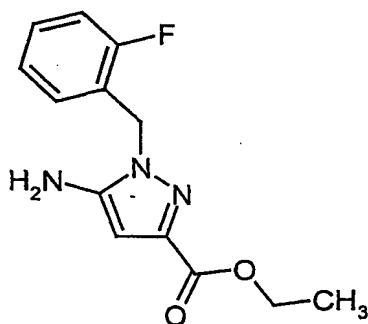


40.0 g (229.5 mmol) ter-Butoxybis(dimethylamino)methan und 16.3 g (229.5 mmol) Methoxyacetonitril werden über Nacht bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird flüchtiges Material am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr bei 140°C im Hochvakuum destilliert. Das Produkt enthält laut NMR-Spektrum (300 MHz, D₆-DMSO) das Enamin als E/Z-Gemisch, das durch Eliminierung von Dimethylamin entsteht. Die Produktmischung wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

15 Ausbeute: 24.7 g (60%)

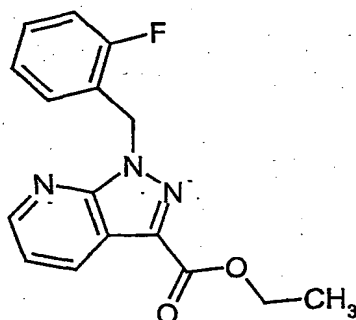
II. Synthese von 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin

20 2A) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

10 2B) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester

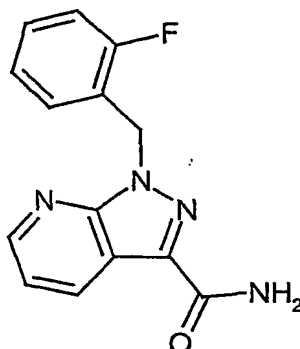


Die aus 2A) erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol / Toluol-Essigester=4:1 -Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).

Smp. 85 °C

R_f (SiO₂, T1E1): 0.83

2C) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



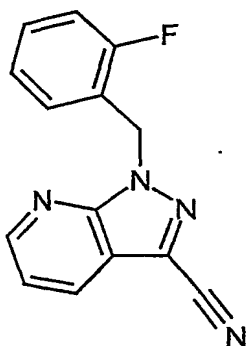
5

10.18 g (34 mmol) des in Beispiel 2B) erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO₂, T1E1): 0.33.

10

2D) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



15

36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel 2C) werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40 °C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesät-

20

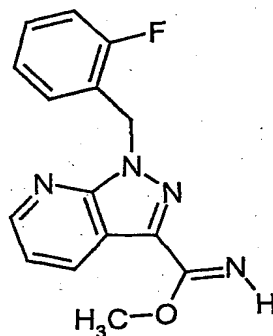
tigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

Smp: 81°C

5 R_f (SiO₂, T1E1): 0.74

2E) (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester

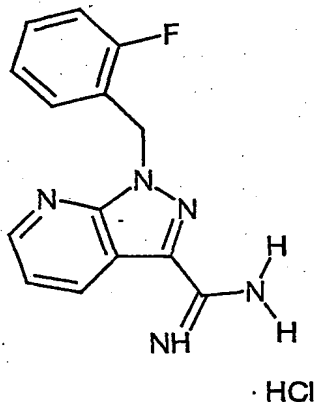


10

Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (aus Beispiel 2D) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

15

2F) 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin

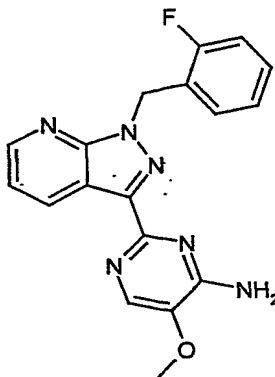


Die aus Beispiel 2E) erhaltene Lösung von (2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 200 MHz): δ = 5,93 (s, 2H); 7,1-7,5 (m, 4 H); 7,55 (dd, 1H); 8,12 (dd, 1H); 8,30 (dd, 1H); 9,5 (bs, 4H-austauschbar) ppm.

MS (EI): m/z = 270,2 (M-HCl)

III. Synthese von 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methoxy-4-pyrimidinylamin



46.8 g (134.8 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid aus Beispiel II werden in Isoamylalkohol gelöst. Dazu gibt man 24.7 g (144.2 mmol) 3,3-bis(dimethylamino)-2-methoxypropionitril aus Beispiel I und 1.15 g (1.33 ml, 13.5 mmol) Piperidin und lässt 3 Tage bei 110°C rühren. Zur Aufarbeitung kühlt man auf 0°C, saugt das ausgefallene Produkt ab, wäscht gut mit kaltem Diethylether und trocknet im Vakuumtrockenschrank bei 50°C.

Ausbeute: 25.4 g (52.7 %)

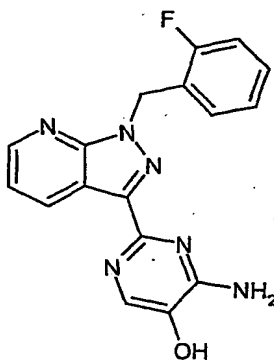
R_f -Wert: 0.34 (Dichlormethan/Methanol 20:1)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$), δ = 3.89 (2, 3H, OCH_3), 5.79 (s, 2H, CH_2), 6.93 (br. s, 2H, NH_2), 7.10-7.26 (m, 3H, Ar-H), 7.31-7.39 (m, 2H, Ar-H),

7.98 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.61 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.92 (dd, 1H, Pyridin-H)

MS: (ESI pos.), m/z = 350.9 ($[M+H]^+$), 700.8 ($[2M+H]^+$)

5 IV. Synthese von 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol



10 25.3 g (72.2 mmol) 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methoxy-4-pyrimidinylamin aus Beispiel III werden in 500 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon gelöst. Dazu gibt man 7.96 g (7.42 ml, 72.2 mmol) Thiophenol und 2.50 g (18.1 mmol) Kaliumcarbonat und lässt ca. 1h bei 190°C rühren. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abkondensiert, der Rückstand mit halbkonz. Ammonium-

15 chlorid-Lösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Dabei fällt das Produkt größtenteils aus. Es wird abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet.

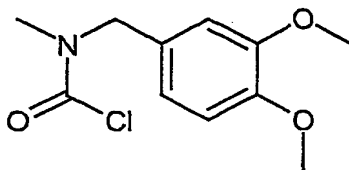
Ausbeute: 18.1 g (72.3 %)

R_F-Wert: 0.44 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

20 ¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 5.78 (s, 2H, CH₂), 6.66 (br. s, 2H, NH₂), 7.09-7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.82 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.60 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.92 (dd, 1H, Pyridin-H), 9.4-10.2 (br. s, 1H, OH)

MS: (ESI pos.), m/z = 337.3 ($[M+H]^+$), 673.3 ($[2M+H]^+$)

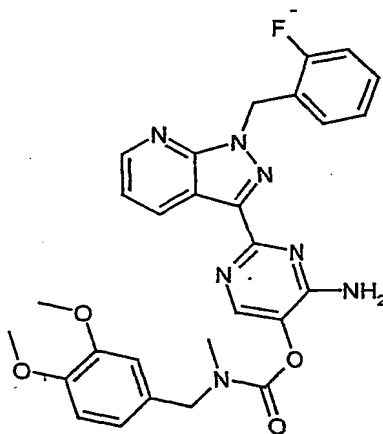
V. Synthese von 3,4-Dimethoxybenzyl(methyl)carbamoylchlorid



5 1.00 g (5.52 mmol) 3,4-Dimethoxybenzyl-N-methylamin (erhältlich durch reduktive Aminierung aus 3,4-Dimethoxybenzaldehyd) werden in 20 ml wasserfreiem Pyridin gelöst. Dazu gibt man 0.60 g (0.37 ml, 3.04 mmol) Chlorameisensäuretrichlor-methylester („Diphosgen“) und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung wird ohne Aufarbeitung direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

10

VI. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-3,4-dimethoxybenzyl(methyl)carbammat



15

1.38 g (4.10 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol aus Beispiel IV werden in 100 ml wasserfreiem Pyridin suspendiert und auf 110°C erhitzt. Dazu gibt man eine Lösung aus 1.20 g (4.92 mmol) 3,4-Dimethoxybenzyl(methyl)carbamoylchlorid aus Beispiel V in 20 ml wasserfreiem Pyridin (aus der zuvor beschriebenen Reaktion) und lässt bei ca. 5h bei 110°C rühren. Zur Aufarbeitung engt man die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein

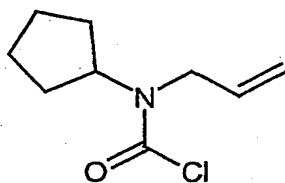
20

und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (zunächst 100:1, dann 50:1). Das Produkt enthält laut NMR-Spektrum eine unbekannte Verunreinigung und wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Rf-Wert: 0,90 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

5

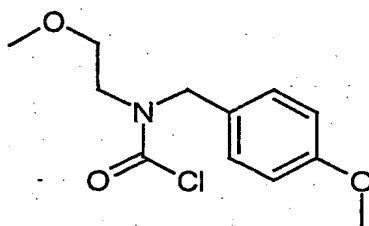
VII. Synthese von Allyl(cyclopentyl)carbamoylchlorid



10 790 mg (0.48 ml, 3.99 mmol) Trichlormethylchloroformiat („Diphosgen“) werden in 15 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu tropft man langsam 1.00 g (1.17 ml, 7.986 mmol) Allyl(cyclopentyl)amin und 1.21 g (1.67 ml, 12.0 mmol) Triethylamin und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung auf Eiswasser, extrahiert dreimal mit Dichlormethan, 15 trocknet über MgSO₄ und engt ein. Das Rohprodukt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

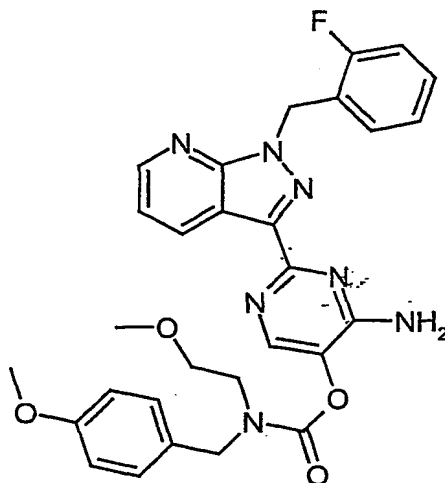
MS: (EI), *m/z* (%) = 187 (12, [M]⁺, Cl), 152 (30, [M-Cl]⁺), 120 (45), 69 (50), 41 (100)

20 VIII. 4-Methoxybenzyl(2-methoxyethyl)carbamoylchlorid



0.51 g (0.31 ml, 2.56 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester („Diphosgen“) werden in 15 ml Dichlormethan gelöst und langsam mit 1.00 g (5.12 mmol) 4-Methoxybenzyl(2-methoxyethyl)amin und 0.78 g (7.68 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur gießt man auf Eiswasser, extrahiert dreimal mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Das Rohprodukt wird ohne Aufarbeitung direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

IX. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl 4-methoxybenzyl(2-methoxyethyl)carbamate



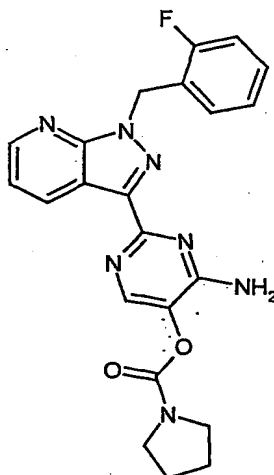
100 mg (0.30 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol aus Bsp. IV werden in 15 ml wasserfreiem Pyridin suspendiert und auf 110°C erhitzt. Dazu gibt man 92.0 mg (0.36 mmol) 4-Methoxybenzyl(2-methoxyethyl)carbamoylchlorid aus Bsp. VIII und lässt bei ca. 2h bei 110°C rühren. Zur Aufarbeitung engt man die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trennt die organische Phase ab und engt sie am Rotationsverdampfer ein. Chromatographie des Rückstands über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (100:1) lieferte das noch Produkt in 57%iger Reinheit und wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Rf-Wert: 0,86 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

Beispiele

Die Darstellung der Carbamate erfolgte mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran (THF) oder ohne Hilfsbase in Pyridin als Lösungsmittel. Für jeden der beiden Reaktionswege sind nachfolgend veranschaulichende Beispiele aufgeführt.

1. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-1-pyrrolidincarboxylat



10

Zu einer Suspension von 50.0 mg (0.15 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol aus Beispiel IV in 2 ml THF wurden bei RT 3.5 mg (0.15 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nachdem die Mischung 30 min bei RT gerührt wurde, wurden 21.8 mg (0.16 mmol) 1-Pyrrolidincarbonylchlorid zugegeben und die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt wurde per Dünnschichtchromatographie gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

15

Ausbeute.: 50.4 g (78.2 %)

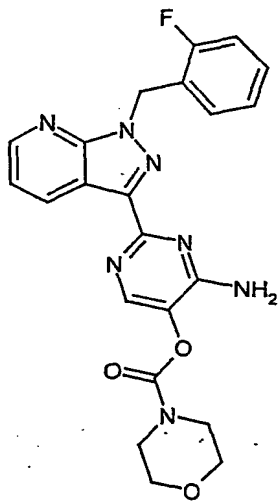
¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.81 - 1.93 (m, 4H), 3.32 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57 t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.05 - 7.30 (m, 5H), 7.31 - 7.44 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

20

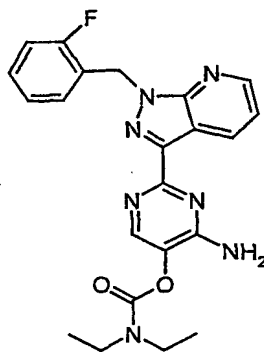
MS: ESI pos.), $m/z = 434.4$ ($[M+H]^+$)

Auf die gleiche Weise wurde erhalten:

5

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	¹ H-NMR
2 (aus IV und 4- Morpholi n- carbonyl- chlorid)		85	¹ H-NMR: (300 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 3.37 - 3.77$ (m, 8H), 5.82 (s, 2H), 7.05 - 7.30 (m, 5H), 7.31 - 7.44 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

3. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-diethylcarbamate



10

100 mg (0.297 mmol) 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol aus Beispiel IV werden in 15 ml wasserfreiem Pyridin suspendiert und auf 110°C erhitzt. Dazu gibt man 48.4 mg (0.357 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid und rührt 2h bei 110°C. Anschließend engt man die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 100:1 chromatographiert.

Ausbeute: 90.5 g (69.9 %)

Rf-Wert: 0.86 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

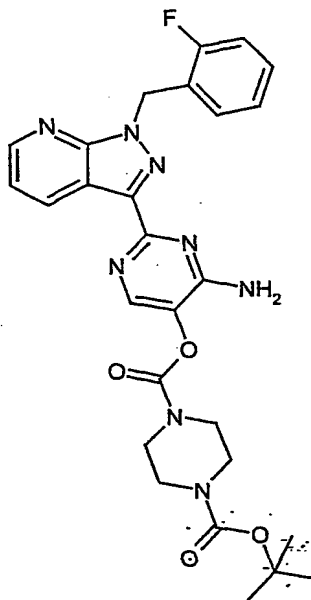
¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO), δ = 1.07-1.28 (m, 6H, CH₃CH₂),
3.22-3.53 (m, 4H, CH₃CH₂), 5.83 (s, 2H, CH₂),
7.10-7.42 (m, 7H, Ar-H und NH₂), 8.09 (s, 1H, Pyrimidin-H),
8.63 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.94 (dd, 1H, Pyridin-H)

MS: (ESI pos.), m/z = 436.2 ([M+H]⁺), 871.0 ([2M+H]⁺)

Analog wurde hergestellt:

4. 1-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-4-tert-butyl-1,4-piperazindicarboxylat

5



Ausbeute: 36.4 %

Rf-Wert: 0.77 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

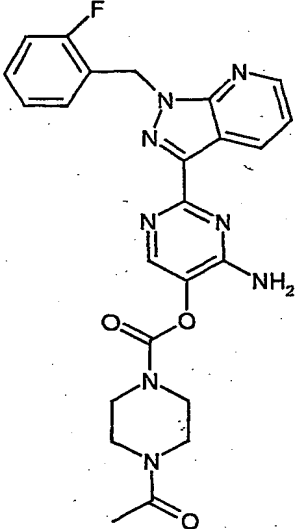
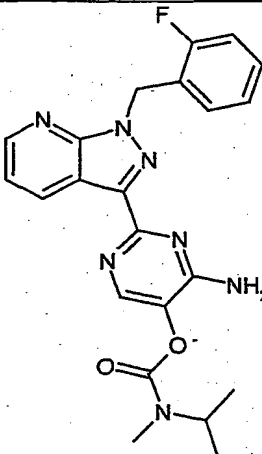
10 ¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO). Das Spektrum weist E/Z-Rotamerie der Carbamat-Gruppe auf.

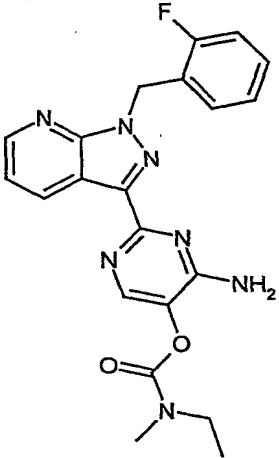
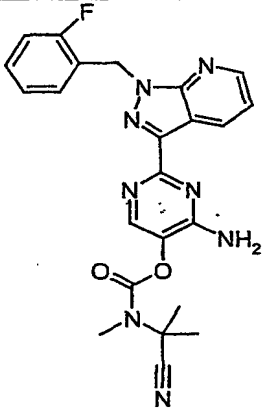
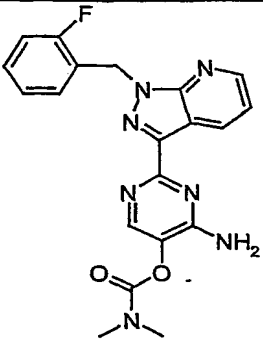
15 δ = 1.39 und 1.42 (2s, 9H, C(CH₃)₃), 3.09-3.14 (m, 1H, Piperazin-H), 3.26-3.34 (m, 1H, Piperazin-H), 3.36-3.48 (br.s, 6H, Piperazin-H), 3.52-3.64 (br.s, 2H, Piperazin-H), 5.81 (s, 2H, CH₂), 7.10-7.27 (m, 5H, Ar-H und NH₂), 7.30-7.40 (m, 2H, Ar-H), 8.12 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.63 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.94 (dd, 1H, Pyridin-H)

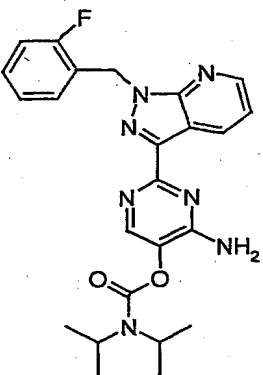
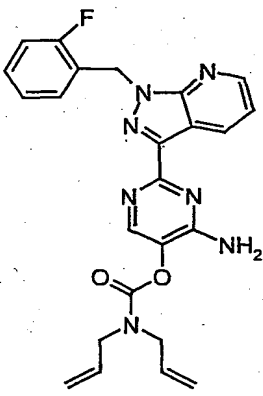
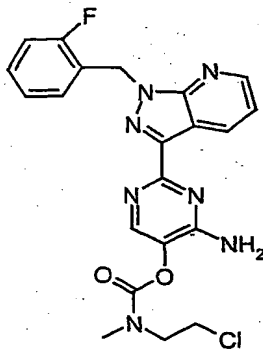
MS: (ESI pos.), m/z = 549.1 ([M+H]⁺)

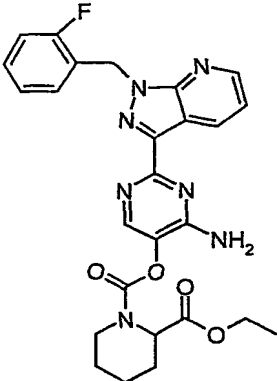
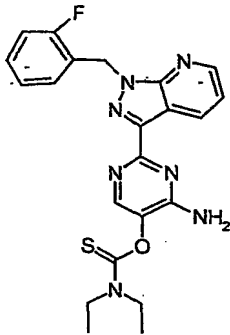
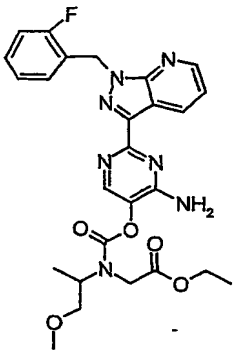
20

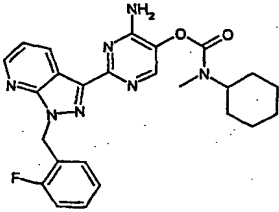
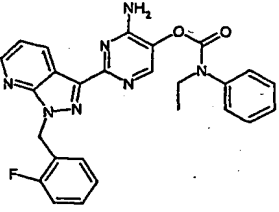
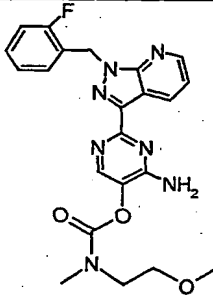
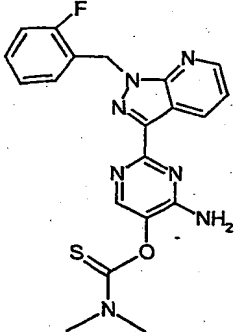
Analog wurden hergestellt:

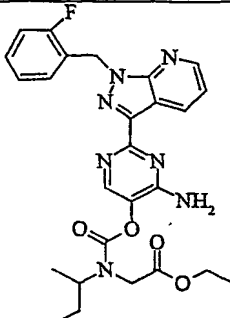
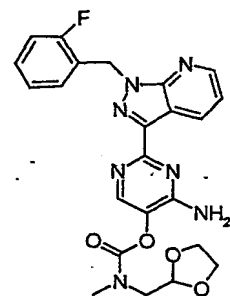
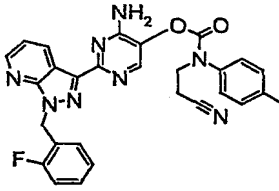
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
<p>5</p> <p>(aus IV und 4-Acetyl-1-piperazin-carbonyl-chlorid))</p>		68	<p>MS-ESI pos. (m/z): 491,1 [M+H]⁺</p> <p>Retentionszeit (min): 3,87 (Methode B)</p> <p>Rf-Wert CH₂Cl₂/MeOH 10:1: 0,39</p>
<p>6</p> <p>(aus IV und N-Isopropyl-N-methyl-amino-carbonyl-chlorid)</p>		67	<p>MS-ESI pos. (m/z): 436,2 [M+H]⁺, 870,92 [2 M+H]⁺</p> <p>Retentionszeit (min): 4,19 (Methode B)</p> <p>Rf-Wert CH₂Cl₂/MeOH 10:1: 0,91</p>

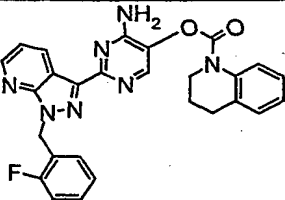
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
7 (aus IV und N-Ethyl-N-methylamino- carbonyl- chlorid)		64	MS-ESI pos. (m/z): 422,0 [M+H] ⁺ , 842,9 [2 M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,07 (Methode B) Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1: 0,90
8 (aus IV und N-(1-Cyano- 1-methyl- ethyl)-N- methylamino- carbonyl- chlorid)		35	MS-ESI pos. (m/z): 461,2 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,19 (Methode B) Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1: 0,84
9 (aus IV und N,N-Dimeth- ylaminocar- bonylchlorid)		63	MS-ESI pos. (m/z): 408,3 [M+H] ⁺ , 814,9 [2 M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 3,96 (Methode B) Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1: 0,73

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
10 (aus IV und N,N-Diisopropylamino- carbonyl- chlorid)		58	MS-ESI pos. (m/z): 464 [M+H] ⁺ , 927 [2 M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,44 (Methode B) Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:
11 (aus IV und N,N-Diallyl- aminocar- bonylchlorid)		45	MS-ESI pos. (m/z): 460 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,34 (Methode B) Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:
12 (aus IV und N-2-Chlor- ethyl-N- methylamino- carbonyl- chlorid)		39	MS-ESI pos. (m/z): 456 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,16 (Methode B) Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
13 (aus IV und 2-Ethoxy- carbonyl- piperidin-N- carbonyl- chlorid)		21	MS-ESI pos. (m/z): 520 [M+H] ⁺ , 1039 [2 M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,39 (Methode B) Rf-Wert CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:
14 (aus IV und N,N-Diethyl- thiocarbonyl- chlorid)		79,1	MS-ESI pos. (m/z): 452 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,43 (Methode B)
15 (aus IV und N-(2-Meth- oxy-1-meth- yl-ethyl)- (ethoxycar- bonylmeth- yl)-amino- carbonyl- chlorid))		62	MS-ESI pos. (m/z): 538,2 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,39 (Methode B)

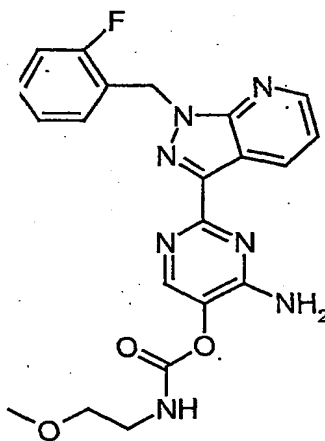
Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
16 (aus IV und N-Methyl-N- cyclohexyl- amino- carbonyl- chlorid)		67,6	MS-ESI pos. (m/z): 538,2 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,53 (Methode B)
17 (aus IV und N-Ethyl-N- phenyl- amino- carbonyl- chlorid)		71,4	MS-ESI pos. (m/z): 484 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,47 (Methode B)
18 (aus IV und N-Methyl-N- methoxy- ethyl-amino- carbonyl- chlorid)		28,5	MS-ESI pos. (m/z): 452,3 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,10 (Methode B)
19 (aus IV und N,N-Di- methylthio- carbonyl- chlorid)		70,4	MS-ESI pos. (m/z): 424 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,20 (Methode B)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
20 (aus IV und N-2-butyl-- N-ethoxy- carbonyl- methyl- amino- carbonyl- chlorid)		57,7	MS-ESI pos. (m/z): 522 [M+H] ⁺ , 1043 [2 M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,47 (Methode B)
21 (aus IV und N-Methyl-N- (1,3-Dioxo- lan-2-yl)- methylamino- carbonyl- chlorid)		22,2	MS-ESI pos. (m/z): 480 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,05 (Methode B)
22 (aus IV und N-(p-tolyl)- N-(2-cyano- ethyl)-amino- carbonyl- chlorid)		20,4	MS-ESI pos. (m/z): 523 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,37 (Methode B)

Bsp.	Formel	Ausbeute (%)	Spektroskopische Daten
23 (aus IV und 1,2,3,4-Tetra- hydrochino- lin-N- carbonyl- chlorid)		15,4	MS-ESI pos. (m/z): 496 [M+H] ⁺ Retentionszeit (min): 4,45 (Methode B)

24. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidin-yl 2-methoxyethylcarbamate

5

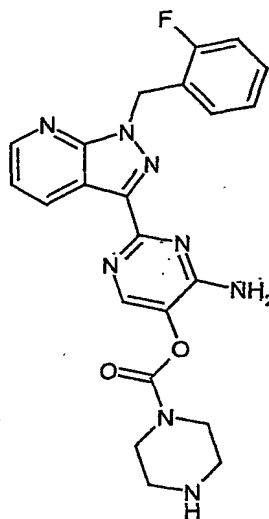


160.3 mg (0.29 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidin-yl 4-methoxybenzyl(2-methoxyethyl)carbamate aus Bsp. IX werden in 3 ml Trifluoressigsäure gelöst und 6h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung auf Eiswasser, neutralisiert vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonat, extrahiert 3x mit Dichlormethan, trocknet die org. Phase über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (30:1) chromatographiert.

15 Ausbeute: 28.3 g (22.5%)

Rf-Wert: 0.88 (Dichlormethan/Methanol 10:1)
¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3,43-3,58 (m, 4H, CH₂-CH₂), 5,15-5,28 (br. s, 2H, NH₂), 5,50-5,63 (m, 1H, NH), 5,93 (s, 2H, CH₂), 6,86-7,30 (m, 5H, Ar-H), 8.37 (s, 1H, Ar-H), 8.59 (dd, 1H, Ar-H), 8.92 (dd, 1H, Ar-H).
MS: ESI pos.: m/z = 438,2 [M+H]⁺

25. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-1-piperazinecarboxylat



214.2 mg (0.390 mmol) 1-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-4-tert-butyl-1,4-piperazindicarboxylat aus Beispiel 4 werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man lässt 1h bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung neutralisiert man mit 1N Natriumhydroxid-Lösung und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute: 123.1 mg (64.0 %)

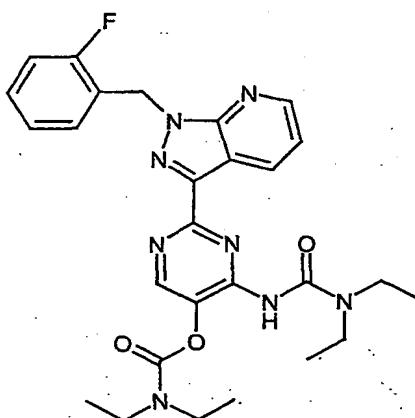
Rf-Wert: 0.16 (Dichlormethan/Methanol 10:1)
¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO). δ = 2.67-2.81 (br.s, 4H, Piperazin-H), 3.21-3.41 (br.s, 2H, Piperazin-H, fällt zusammen mit H₂O-Signal),

3.42-3.59 (br.s, 2H, Piperazin-H), 5.81 (s, 2H, CH₂), 7.08-7.41 (m, 7H, Ar-H und NH₂), 8.10 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.63 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.93 (dd, 1H, Pyridin-H)

MS: (ESI pos.), m/z = 449.2 ([M+H]⁺)

5

26. 4-[[[(Diethylamino)carbonyl]amino]-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl]diethylcarbamate



10

100 mg (0.297 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol aus Beispiel IV werden in 5 ml wasserfreiem THF suspendiert und mit 7.51 mg (0.297 mmol) Natriumhydrid (95%ig) versetzt. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur rühren. Nun gibt man 44.35 mg (0.327 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid zu und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man gibt vorsichtig Wasser zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 100:1 und anschließend über präparative HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18 5 µm 250x20 mm Nr. 101132R, Fluss: 25 ml/min, Temp. 50°C, Wasser/Acetonitril 50/50) chromatographiert.

15

20

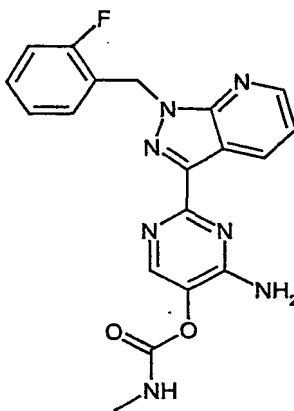
Ausbeute: 29.9 g (18.8 %)

R_f-Wert: 0.88 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

¹H-NMR: (400 MHz, D₆-DMSO), δ = 1.07-1.19 (m, 12H, CH₃CH₂), 3.26-3.41 (m, 8H, CH₃CH₂), 5.85 (s, 2H, CH₂), 7.11-7.44 (m, 5H, Ar-H), 8.52

(s, 1H, Pyrimidin-H), 8.68 (dd, 1H, Pyridin-H), 9.02 (dd, 1H, Pyridin-H), 9.39 (br.s, 1H, NH)

27. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl- methylcarbamat



562.5 mg (1.04 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-3,4-dimethoxybenzyl(methyl)carbamate aus Beispiel VI werden in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und 4h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung auf Eiswasser, neutralisiert vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonat, extrahiert dreimal mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (zunächst 100:1, dann 30:1) chromatographiert.

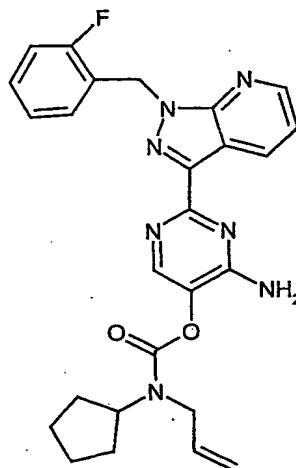
Ausbeute: 123.8 g (30.4 % über 2 Stufen)

MS(MALDI pos.): $m/z = 394.18 ([M+H]^+)$, $416.15 ([M+Na]^+)$

Rf-Wert: 0.67 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$). Das Spektrum weist E/Z-Rotamerie der Carbamat-Gruppe auf. Im folgenden werden nur die Signale des Hauptrotamers beschrieben: $\delta = 2.70$ (d, 3H, CH_3), 5.81 (s, 2H, CH_2), 7.07-7.41 (m, 7H, Ar-H und NH_2), 7.62 (br. q, 1H, NH), 8.11 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.62 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.93 (dd, 1H, Pyridin-H)

28. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-allyl(cyclopentyl)carbamate



5

- 100 mg (0.297 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol aus Beispiel IV werden in 15 ml wasserfreiem Pyridin suspendiert und auf 110°C erhitzt. Dazu gibt man portionsweise 67.0 mg (0.357 mmol) Allyl(cyclopentyl)carbamoylchlorid aus Beispiel VII und lässt 2h bei 110°C rühren. Zur Aufarbeitung engt man die Reaktionslösung ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, extrahiert einmal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und engt am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 100:1 chromatographiert.

15

Ausbeute: 105 mg (72 %)

Rf-Wert: 0.92 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

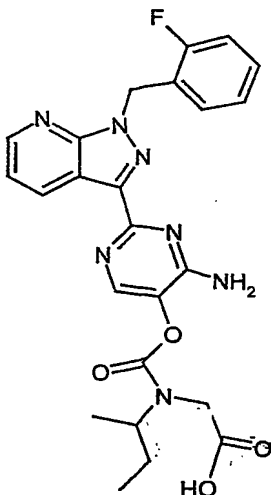
¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO), δ = 1.37-1.98 (br. m, 8H, Cyclopentyl-CH₂), 3.80-4.05 (br. m, 2H, Allyl-CH₂N), 4.22-4.53 (br. m, 1H, Cyclopentyl-CHN), 5.07-5.29 (br. m, 2H, olefinische Allyl-CH₂), 5.80-6.10 (br. m, 1H, olefinische Allyl-CH), überlagert von 5.81 (s, 2H, CH₂), 7.04-7.41 (m,

20

7H, Ar-H und NH₂), 8.08 (s, 1H, Pyrimidin-H), 8.64 (dd, 1H, Pyridin-H), 8.92 (dd, 1H, Pyridin-H)

MS: (ESI pos.), m/z = 488 ([M+H]⁺), 975 ([2M+H]⁺)

- 5 29. N-[(4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl]oxy)carbonyl]-N-(sec-butyl)glycin



- 10 73.5 mg (0.141 mmol) Ethyl-N-[(4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl]oxy)carbonyl]-N-(sec-butyl)glycinate aus Beispiel 20 werden in 3 ml THF/ Wasser/ Methanol 1:1:1 gelöst. Dazu gibt man 5.1 mg (0.12 mmol) Lithiumhydroxid-monohydrat und lässt 1h bei RT rühren. Zur Aufarbeitung extrahiert man 3x mit je 10 ml CH₂Cl₂ und 1x mit gesättigter NaCl-Lsg., trocknet
- 15 über Na₂SO₄ und engt am Rotationsverdampfer zur Trockne ein.

Der Rückstand wird über präparative HPLC (Säule: Cromsil 120 ODS, C-18, 10 µm, 250X30 mm, Fluss 50 ml/min, Raumtemp., Gradient: Wasser Acetonitril bei 0 min: 90:10, bei 28 min 5:95) gereinigt.

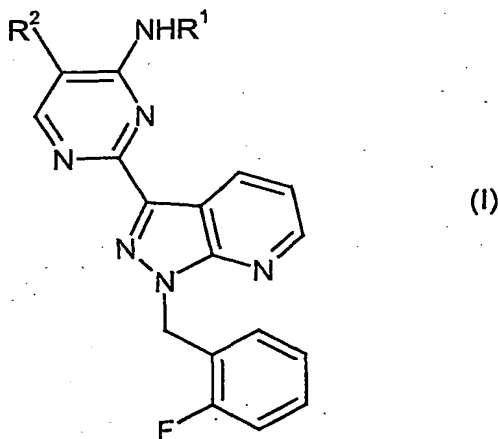
R_f-Wert: 0,25 (CH₂Cl₂/ CH₃OH 10:1)

- 20 HPLC-Retentionszeit: 3.55 (Methode F)

MS-ESI pos.: (m/z): 494.3 [M+H]⁺, 987.3 [2M+H]⁺

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5 worin

R^1 für Wasserstoff oder einen Di- C_{1-6} -alkylaminocarbonylrest steht,

10 R^2 für einen Rest der Formel $-O-CX-NR^3R^4$ steht,

wobei

15 X für O oder S steht;

R^3 und R^4 gleich oder voneinander verschieden sein können und für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus H, gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertem Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertem C_{2-6} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} -Alkylcarbonyloxy- C_{1-6} -alkyl,

20

gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkyl, gegebenenfalls substituiertem Hydroxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, gegebenenfalls mit einem C₁₋₆-Alkylrest substituiertem Phenyl, einem gegebenenfalls über einen C₁₋₆-Alkylrest an das Stickstoffatom gebundenen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus oder gegebenenfalls substituiertem C₃₋₈-Cycloalkyl, steht, wobei R³ und R⁴ nicht gleichzeitig H sein können;

oder

R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen fünf- bis siebengliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten und/oder gegebenenfalls substituiert bzw. mit einem Phenylring anelliert sein kann;

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R¹ für Wasserstoff oder einen Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonylrest steht,

R² für einen Rest der Formel -O-CX-NR³R⁴ steht,

wobei

X für O oder S steht;

5

R^3 und R^4 gleich oder voneinander verschieden sein können und für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus H, C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls einen CN- oder einen Halogensubstituenten trägt, C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkylcarbonyloxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, Phenyl, p-Tolyl, einem über einen C_{1-6} -Alkandiylrest an das Stickstoffatom gebundenen gesättigten fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Sauerstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertem C_{3-8} -Cycloalkyl, steht, wobei R^3 und R^4 nicht gleichzeitig H sein können;

10

15

20

oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O, S enthalten und/oder gegebenenfalls einen Alkylcarbonyl- oder Alkoxy-carbonyl-Substituenten kann;

25

30

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

5

 R^1 für Wasserstoff oder einen Diethylaminocarbonylrest steht, R^2 für einen Rest der Formel $-O-CX-NR^3R^4$ steht,

10

wobei

 X für O oder S steht;

15

R^3 und R^4 gleich oder voneinander verschieden sein können und für einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus, H, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Butan-2-yl, Methoxyethyl, 2-Methoxy-1-methylethyl, 1-Cyano-1-methylethyl, 2-Cyanoethyl, 2-Chlorethyl, Ethoxycarbonylmethyl, Hydroxycarbonylmethyl 2-Propenyl, Phenyl, p-Tolyl, 1,3-Dioxolan-2-methyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl, steht, wobei R^3 und R^4 nicht gleichzeitig H sein können;

20

25

oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe N, O enthalten und/oder gegebenenfalls einen Sub-

30

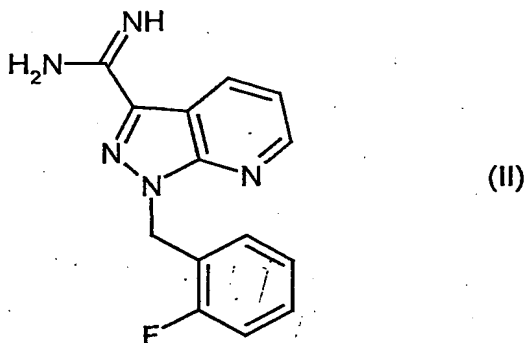
stituenten aus der Gruppe Methylcarbonyl, Ethoxycarbonyl oder t-Butoxycarbonyl, tragen kann, oder zusammen für 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-N-yl stehen;

5

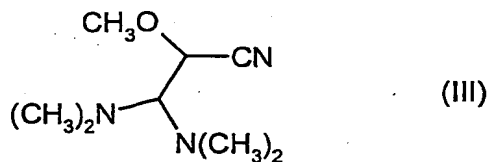
sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, umfassend die Umsetzung der Verbindung der Formel (II)

10



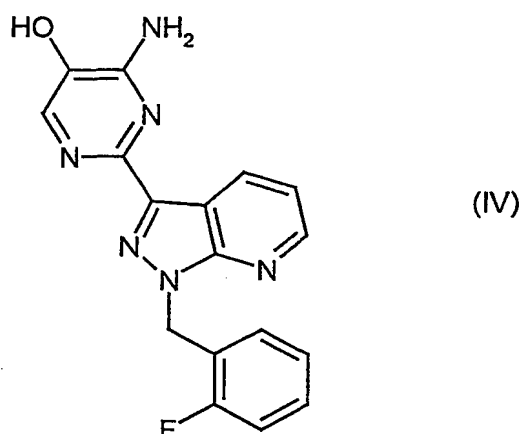
mit der Verbindung der Formel (III)



15

in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base unter Erhitzen und anschließender Überführung der Ethergruppe in die freie Hydroxygruppe zu Verbindungen der Formel (IV)

20



sowie die anschließende Umsetzung mit Verbindungen der Formel X-CO-NR³R⁴,

5

worin

X für einen Halogenrest, oder Alkoxyrest steht,

10

R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben;

in einem organischen Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base sowie gegebenenfalls unter anschließender Entfernung von Schutzgruppen zu Verbindungen der Formel (I).

15

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung von Krankheiten.
6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.
7. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

20

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.
- 5
9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.
- 10
10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie.
- 15
12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.
- 20
13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.
- 25
14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln mit antiinflammatorischen Eigenschaften.
- 30
15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.

- 5 16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 15, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Application No

PCT/EP 01/12966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P9/00 A61P15/00
//(C07D471/04, 231:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 06568 A (BAYER AG) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application claims 1,13-17	1,6, 10-14
A	WO 00 06569 A (BAYER AG) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application claims 1,12-16	1,6, 10-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 March 2002

Date of mailing of the international search report

11/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/EP 01/12966

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0006568	A	10-02-2000	DE	19834047 A1	03-02-2000
			AU	5283999 A	21-02-2000
			WO	0006568 A1	10-02-2000
			EP	1102767 A1	30-05-2001
<hr/>					
WO 0006569	A	10-02-2000	DE	19834044 A1	03-02-2000
			AU	5284099 A	21-02-2000
			BG	105177 A	30-11-2001
			BR	9912562 A	02-05-2001
			CN	1317005 T	10-10-2001
			WO	0006569 A1	10-02-2000
			EP	1102768 A1	30-05-2001
			NO	20010149 A	26-03-2001
			SK	1302001 A3	06-08-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 01/12966

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P9/00 A61P15/00
 //(C07D471/04, 231:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Ansprüche Nr.
A	WO 00 06568 A (BAYER AG) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,13-17	1,6, 10-14
A	WO 00 06569 A (BAYER AG) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,12-16	1,6, 10-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. März 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/04/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde:
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In Aktenzeichen
PCT/EP 01/12966

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0006568	A	10-02-2000	DE	19834047 A1	03-02-2000
			AU	5283999 A	21-02-2000
			WO	0006568 A1	10-02-2000
			EP	1102767 A1	30-05-2001
WO 0006569	A	10-02-2000	DE	19834044 A1	03-02-2000
			AU	5284099 A	21-02-2000
			BG	105177 A	30-11-2001
			BR	9912562 A	02-05-2001
			CN	1317005 T	10-10-2001
			WO	0006569 A1	10-02-2000
			EP	1102768 A1	30-05-2001
			NO	20010149 A	26-03-2001
			SK	1302001 A3	06-08-2001



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2429309 A1 2002/05/30

(21) 2 429 309

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/11/09
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2002/05/30
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2003/05/16
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2001/012966
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2002/042300
(30) Priorité/Priority: 2000/11/22 (100 57 751.2) DE

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 15/00,
A61P 9/00, C07D 231/00, C07D 221/00

(71) Demandeur/Applicant:
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(72) Inventeurs/Inventors:
STASCH, JOHANNES-PETER, DE;
FEURER, ACHIM, DE;
WEIGAND, STEFAN, DE;
STAHL, ELKE, DE;
FLUBACHER, DIETMAR, DE;
ALONSO-ALIJA, CRISTINA, DE;
...

(74) Agent: FETHERSTONHAUGH & CO.

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE PYRAZOLOPYRIDINE A SUBSTITUTION CARBAMATE
(54) Title: NOVEL CARBAMATE-SUBSTITUTED PYRAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES

(57) Abrégé/Abstract:

The invention relates to novel pyrazolopyridine derivatives of the formula (I), wherein R¹ represents hydrogen or a di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl group, R² represents a rest of the formula -O-CO-NR³R⁴, wherein R³ and R⁴ are the same or different and represent a rest of the group comprising optionally substituted C₁₋₆ alkyl, optionally substituted C₂₋₆ alkenyl, or optionally substituted C₃₋₈ cycloalkyl; or which, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a five- to seven-membered saturated heterocycle that may optionally contain an additional hetero atom from the group N, O, S and/or that may be optionally substituted, and to the salts, isomers and hydrates of said derivatives, as stimulants of the soluble guanylate cyclase and for use as agents for treating cardiovascular diseases, hypertonia, thromboembolic diseases and ischemia, sexual dysfunction or inflammations, and for treating diseases of the central nervous system.



(72) **Inventeurs(suite)/Inventors(continued):** WUNDER, FRANK, DE; LANG, DIETER, DE; DEMBOWSKY, KLAUS, US;
STRAUB, ALEXANDER, DE; PERZBORN, ELISABETH, DE

Abstract

The invention relates to novel pyrazolopyridine derivatives of the formula (I), wherein R1 represents hydrogen or a di-C1-6-alkylaminocarbonyl group, R2 represents a rest of the formula -O-CO-NR3R4, wherein R3 and R4 are the same or different and represent a rest of the group comprising optionally substituted C₁-6 ?alkyl, optionally substituted C₂-6 ?alkenyl, or optionally substituted C₃-8 ?cycloalkyl; or which, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a five- to seven-membered saturated heterocycle that may optionally contain an additional hetero atom from the group N, O, S and/or that may be optionally substituted, and to the salts, isomers and hydrates of said derivatives, as stimulants of the soluble guanylate cyclase and for use as agents for treating cardiovascular diseases, hypertonia, thromboembolic diseases and ischemia, sexual dysfunction or inflammations, and for treating diseases of the central nervous system.

Novel carbamate-substituted pyrazolopyridine derivatives

The present invention relates to novel chemical compounds which stimulate soluble
5 guanylate cyclase, to the preparation thereof and to the use thereof as medicaments,
in particular as medicaments for the treatment of cardiovascular disorders.

One of the most important cellular transmission systems in mammalian cells is cyclic
guanosine monophosphate (cGMP). Together with nitric oxide (NO), which is
10 released from the endothelium and transmits hormonal and mechanical signals, it
forms the NO/cGMP system. Guanylate cyclases catalyse the biosynthesis of cGMP
from guanosine triphosphate (GTP). The representatives of this family disclosed to
date can be divided both according to structural features and according to the type of
ligands into two groups: the particulate guanylate cyclases which can be stimulated
15 by natriuretic peptides, and the soluble guanylate cyclases which can be stimulated
by NO. The soluble guanylate cyclases consist of two subunits and very probably
contain one heme per heterodimer, which is part of the regulatory site. The latter is of
central importance for the mechanism of activation. NO is able to bind to the iron
atom of heme and thus markedly increase the activity of the enzyme. Heme-free
20 preparations cannot, by contrast, be stimulated by NO. CO is also able to attach to
the central iron atom of heme, but the stimulation by CO is distinctly less than that
by NO.

Through the production of cGMP and the regulation, resulting therefrom, of
25 phosphodiesterases, ion channels and protein kinases, guanylate cyclase plays a
crucial part in various physiological processes, in particular in the relaxation and
proliferation of smooth muscle cells, in platelet aggregation and adhesion and in
neuronal signal transmission, and in disorders caused by an impairment of the
aforementioned processes. Under pathophysiological conditions, the NO/cGMP
30 system may be suppressed, which may lead for example to high blood pressure,
platelet activation, increased cellular proliferation, endothelial dysfunction,

- 2 -

atherosclerosis, angina pectoris, heart failure, thromboses, stroke and myocardial infarction.

5 A possible way of treating such disorders which is independent of NO and aims at influencing the cGMP signal pathway in organisms is a promising approach because of the high efficiency and few side effects which are to be expected.

10 Compounds, such as organic nitrates, whose effect is based on NO have to date been exclusively used for the therapeutic stimulation of soluble guanylate cyclase. NO is produced by bioconversion and activates soluble guanylate cyclase by attaching to the central iron atom of heme. Besides the side effects, the development of tolerance is one of the crucial disadvantages of this mode of treatment.

15 Some substances which directly stimulate soluble guanylate cyclase, i.e. without previous release of NO, have been described in recent years, such as, for example, 3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazole (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), fatty acids (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), diphenyliodonium hexafluorophosphate (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) and various substituted pyrazole derivatives (WO 98/16223).

25 In addition, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569 and WO 00/21954 describe pyrazolopyridine derivatives as stimulators of soluble guanylate cyclase. Also described inter alia in these patent applications are pyrazolopyridines having a pyrimidine residue in position 3. Compounds of this type have very high in vitro activity in relation to stimulating soluble guanylate cyclase. However, it has emerged that these compounds have some disadvantages in respect of their in vivo properties such as, for example, their behavior in the liver, their pharmacokinetic behavior, their dose-response relation or their metabolic pathway.

30

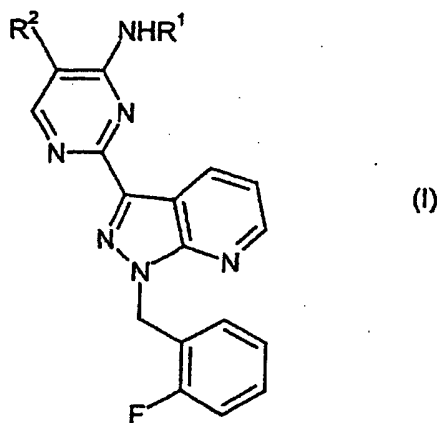
- 3 -

It was therefore the object of the present invention to provide further pyrazolopyridine derivatives which act as stimulators of soluble guanylate cyclase but do not have the disadvantages, detailed above, of the compounds from the prior art.

- 5 This object is achieved according to the present invention by the compounds claimed in claim 1. This new class of pyrazolopyridine derivatives is distinguished by having in position 3 a pyrimidine residue which has a particular substitution pattern, namely a carbamate or thiocarbamate residue in position 5 of the pyrimidine ring, and an amino group or a dialkylamide group in position 4 of the pyrimidine ring.

10

The present invention specifically relates to compounds of the formula (I)



15 in which

R^1 is hydrogen or a di- C_{1-6} -alkylaminocarbonyl radical,

R^2 is a radical of the formula $-O-CX-NR^3R^4$,

20

where

X is O or S;

- 4 -

5 R^3 and R^4 may be identical or different from one another and is a radical from the group consisting of H, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, optionally substituted hydroxy- C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyloxy- C_{1-6} -alkyl, optionally substituted hydroxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, phenyl which is optionally substituted by a C_{1-6} -alkyl radical, or a saturated five- to seven-membered heterocycle which is optionally linked via a C_{1-6} -alkyl radical to the nitrogen atom, or optionally substituted C_{3-8} -cycloalkyl, where R^3 and R^4 cannot simultaneously be H;

or

15 R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a five- to seven-membered saturated heterocycle which may optionally contain a further heteroatom from the group of N, O, S and/or may optionally be substituted or fused to a phenyl ring;

and salts, isomers and hydrates thereof.

25 Preference is given according to the present invention to compounds of the formula (I) in which

R^1 is hydrogen or a di- C_{1-6} -alkylaminocarbonyl radical,

30 R^2 is a radical of the formula $-O-CX-NR^3R^4$,

where

- 5 -

X is O or S;

5 R^3 and R^4 may be identical or different and is a radical from the group consisting of H, C_{1-6} -alkyl which optionally has a CN or a halogen substituent, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{1-6} -alkylcarbonyloxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, hydroxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, phenyl, p-tolyl, a saturated five- to seven-membered
10 heterocycle which is linked via a C_{1-6} -alkanediyl radical to the nitrogen atom and has up to 2 oxygen atoms, or optionally substituted C_{3-8} -cycloalkyl, where R^3 and R^4 cannot simultaneously be H;

or

15 R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a five- to seven-membered saturated heterocycle which may optionally contain a further heteroatom from the group of
20 N, O, S and/or may optionally be substituted or fused to a phenyl ring;

and salts, isomers and hydrates thereof.

25 Particular preference is given in this connection to compounds of the formula (I) in which

R^1 is hydrogen or a diethylaminocarbonyl radical,

30 R^2 is a radical of the formula $-O-CX-NR^3R^4$,

where

X is O or S;

5 R^3 and R^4 may be identical or different and is a radical from the group
consisting of H, methyl, ethyl, isopropyl, butan-2-yl,
methoxyethyl, 2-methoxy-1-methylethyl, 1-cyano-1-
methylethyl, 2-cyanoethyl, 2-chloroethyl,
ethoxycarbonylmethyl, hydroxycarbonylmethyl, 2-propenyl,
phenyl, p-tolyl, 1,3-dioxolan-2-methyl, cyclohexyl or
10 cyclopentyl, where R^3 and R^4 cannot simultaneously be H;

or

15 R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are bonded form
a five- or six-membered saturated heterocycle which may
optionally contain a further heteroatom from the group of N, O
and/or may optionally have a substituent from the group of
methylcarbonyl, ethoxycarbonyl or t-butoxycarbonyl, or
together are 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-N-yl;

20

and salts, isomers and hydrates thereof.

The compounds of the invention of the general formula (I) may also be in the form of
their salts. Mention may generally be made here of salts with organic or inorganic bases
25 or acids.

Physiologically acceptable salts are preferred for the purposes of the present invention.
Physiologically acceptable salts of the compounds according to the invention may be
salts of the substances according to the invention with mineral acids, carboxylic acids or
30 sulfonic acids. Particularly preferred examples are salts with hydrochloric acid,
hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic
acid, p-toluenesulfonic acid, benzenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acid, acetic

- 7 -

acid, propionic acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid or benzoic acid.

5 Physiologically acceptable salts may likewise be metal or ammonium salts of the compounds according to the invention having a free carboxyl group. Particularly preferred examples are sodium, potassium, magnesium or calcium salts, and ammonium salts derived from ammonia or organic amines such as, for example, ethylamine, di- or triethylamine, di- or triethanolamine, dicyclohexylamine, dimethylaminoethanol, arginine, lysine or ethylenediamine.

10

The compounds of the invention may exist in stereoisomeric forms which either are related as image and mirror image (enantiomers) or which are not related as image and mirror image (diastereomers). The invention relates both to the enantiomers or diastereomers and to respective mixtures thereof. The racemic forms can, just like
15 the diastereomers, be separated into the stereoisomerically pure constituents in a known manner, for example by chromatographic separation. Double bonds present in the compounds of the invention may be in the cis or trans configuration (Z or E form).

20 A further possibility is for certain compounds to exist in tautomeric forms. This is known to the skilled person, and the invention likewise encompasses such compounds.

The compounds of the invention may also occur in the form of their hydrates, where
25 the number of water molecules bound to the molecule depends on the particular compound of the invention.

Unless indicated otherwise, substituents generally have the following meaning for the purposes of the present invention:

30

Alkyl is generally a straight-chain or branched hydrocarbon radical having 1 to 20 carbon atoms. Examples which may be mentioned are methyl, ethyl, propyl,

isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, isoheptyl, octyl and isooctyl, nonyl, decyl, dodeyl, eicosyl.

5 Alkylene is generally a straight-chain or branched hydrocarbon bridge having 1 to 20 carbon atoms. Examples which may be mentioned are methylene, ethylene, propylene, α -methylethylene, β -methylethylene, α -ethylethylene, β -ethylethylene, butylene, α -methylpropylene, β -methylpropylene, γ -methylpropylene, α -ethylpropylene, β -ethylpropylene, γ -ethylpropylene, pentylene, hexylene, heptylene, octylene, nonylene, decylene, dodeylene and eicosylene.

10

Alkenyl is generally a straight-chain or branched hydrocarbon radical having 2 to 20 carbon atoms and one or more, preferably having one or two, double bonds. Examples which may be mentioned are allyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, pentenyl, isopentenyl, hexenyl, isohexenyl, heptenyl, isoheptenyl, 15 octenyl, isooctenyl.

20

Alkynyl is generally a straight-chain or branched hydrocarbon radical having 2 to 20 carbon atoms and one or more, preferably having one or two, triple bonds. Examples which may be named are ethynyl, 2-butylnyl, 2-pentylnyl and 2-hexynyl.

25

Acyl is generally straight-chain or branched lower alkyl having 1 to 9 carbon atoms which is linked via a carbonyl group. Examples which may be mentioned are: acetyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, butylcarbonyl and isobutylcarbonyl.

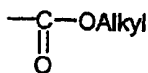
30

Alkoxy is generally a straight-chain or branched hydrocarbon radical having 1 to 14 carbon atoms which is linked via an oxygen atom. Examples which may be mentioned are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy, isopentoxy, hexoxy, isohexoxy, heptoxy, isoheptoxy, octoxy or isooctoxy. The terms "alkoxy" and "alkyloxy" are used synonymously.

Alkoxyalkyl is generally an alkyl radical having up to 8 carbon atoms which is substituted by an alkoxy radical having up to 8 carbon atoms.

Alkoxy carbonyl may be represented for example by the formula

5



In this case, alkyl is generally a straight-chain or branched hydrocarbon radical having 1 to 13 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the following
10 alkoxy carbonyl radicals: methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl or isobutoxycarbonyl.

Cycloalkyl is generally a cyclic hydrocarbon radical having 3 to 8 carbon atoms. Cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl are preferred. Examples which may be
15 mentioned are cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

Cycloalkoxy is for the purposes of the invention an alkoxy radical whose hydrocarbon radical is a cycloalkyl radical. The cycloalkyl radical generally has up to 8 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: cyclopropyloxy and
20 cyclohexyloxy. The terms "cycloalkoxy" and "cycloalkyloxy" are used synonymously.

Aryl is generally an aromatic radical having 6 to 10 carbon atoms. Preferred aryl radicals are phenyl and naphthyl.
25

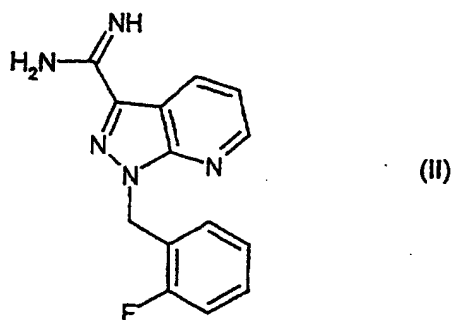
Halogen is for the purposes of the invention fluorine, chlorine, bromine and iodine.

Heterocycle is for the purposes of the invention in general a saturated, unsaturated or aromatic 3- to 10-membered, for example 5- or 6-membered, heterocycle which may
30 contain up to 3 heteroatoms from the series S, N and/or O and, in the case of a

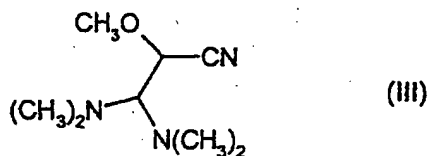
- 10 -

nitrogen atom, also be bonded via the latter. Examples which may be mentioned are: oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,2,3 triazolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, morpholinyl or
5 piperidyl. Preference is given to thiazolyl, furyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and tetrahydropyranyl. The term "heteroaryl" (or "hetaryl") stands for an aromatic heterocyclic radical.

The compounds of the invention of the formula (I) can be prepared by reacting the
10 compound of the formula (II)

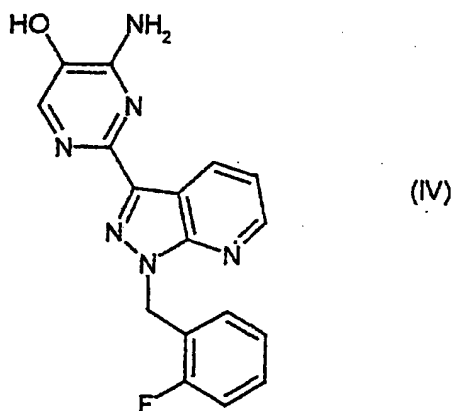


with the compound of the formula (III)
15



in an organic solvent in the presence of a base with heating and subsequently
converting the ether group into the free hydroxyl group to give compounds of the
20 formula (IV)

- 11 -



and subsequently reacting with compounds of the formula $X-CO-NR^3R^4$

5 in which

X is a halogen radical or alkoxy radical,

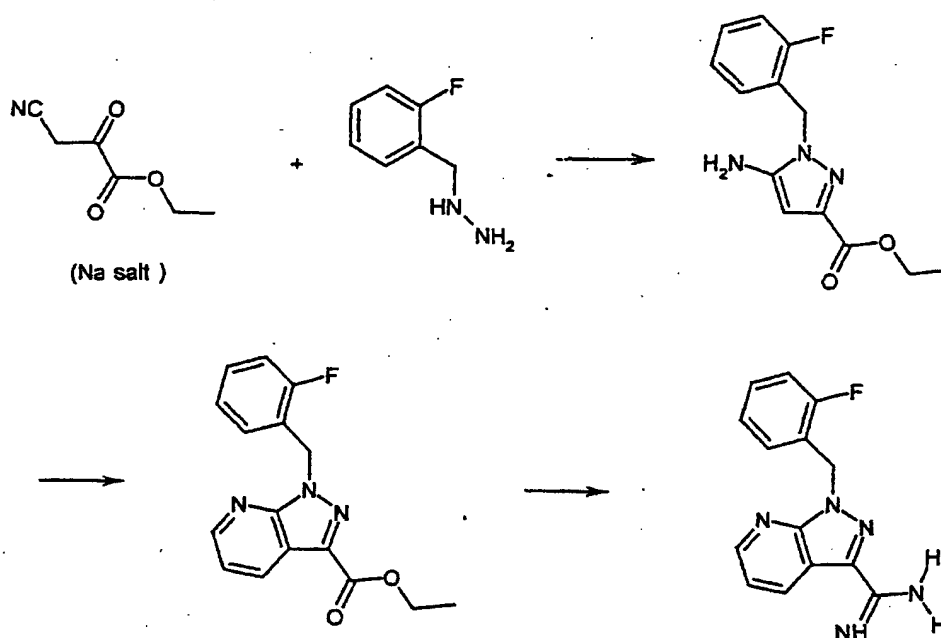
R^3 and R^4 have the meaning indicated above;

10

in an organic solvent, where appropriate in the presence of a base, and where appropriate with subsequent removal of protective groups to give compounds of the formula (I).

15 The compound of the formula (II) can be prepared as shown in the following reaction scheme:

- 12 -



The compound of the formula (II) can be obtained in a multistage synthesis from the sodium salt of ethyl cyanopyruvate which is known from the literature (Borsche and Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97). Reaction thereof with 2-fluorobenzylhydrazine with heating under a protective gas atmosphere in an inert solvent such as dioxane results in ethyl 5-amino-1-(2-fluorobenzyl)pyrazole-3-carboxylate, which cyclizes to the corresponding pyridine derivative by reaction with dimethylaminoacrolein or 1,1,3,3-tetramethoxypropane in acidic medium with heating under a protective gas atmosphere. This pyridine derivative ethyl 1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxylate is converted by a multistage sequence consisting of conversion of the ester with ammonia into the corresponding amide, dehydration with a dehydrating agent such as trifluoroacetic anhydride to the corresponding nitrile derivative, reaction of the nitrile derivative with sodium ethoxide and finally reaction with ammonium chloride into the compound of the formula (II).

The compound of the formula (III) can be prepared from the compounds, which can be purchased (e.g. from Aldrich), t-butoxybis(dimethylamino)methane and

methoxyacetonitrile by reacting these reactants preferably in equimolar quantities, where appropriate in an organic inert solvent such as a cyclic ether, preferably dioxane, preferably under atmospheric pressure and stirring the reaction solution for several hours, for example 12 hours, at elevated temperature, for example 60-110°C, preferably 70-90°C, in particular 80°C.

Reaction of the compounds of the formulae (II) and (III) to give the compound of the formula (IV) can be carried out by employing the reactants in equimolar quantities or by using the compound of the formula (III) in slight excess in an organic solvent, for example an alcohol, preferably isoamyl alcohol in the presence of a small quantity of a base, for example an organic amine, in particular piperidine, preferably under atmospheric pressure and stirring the reaction solution for several hours, for example 12 hours, at elevated temperature, for example 60-130°C, preferably 80-120°C, in particular 110°C, and subsequently liberating the hydroxyl group by reacting the compound obtained in this way with a preferably equimolar quantity of a thiol such as, for example, thiophenol in the presence of a small quantity of a base such as an alkali metal base, for example an alkali metal carbonate, preferably potassium carbonate in an organic solvent such as, for example, 1-methyl-2-pyrrolidone, preferably under atmospheric pressure and stirring the reaction solution for some hours, for example 1 hour, at elevated temperature, for example 100-200°C, preferably 150-200°C.

The compounds of the formula (IV) can be reacted with compounds of the formula $X-CONR^3R^4$ where X, R^3 and R^4 are as defined above to give the compounds of the invention of the formula (I). These carbamoyl derivatives can either be purchased or be obtained in a manner known to the skilled worker. The reaction of appropriate secondary amines with phosgene or phosgene substitutes such as trichloromethyl chloroformate (diphosgene) or bis(trichloromethyl) carbonate (triphosgene) may be mentioned here by way of example (cf. J. March, Advanced Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley 1985, 370, D. Hoppe, Synthesis 1996, 149-154). The secondary amines required for this can either be purchased or be obtained in a manner known to the skilled worker, for example by reacting a primary amine with an appropriate

- 14 -

aldehyde or ketone using a reducing agent conventionally employed for such reactions, for example a metal hydride complex, preferably an alkali metal hydride complex such as sodium cyanoborohydride ("Reductive Amination", cf. K.-L. Yu, J. Ostrowski, P. Reczek, M.M. Mansuri, J.E. Starrett Jr., Synthetic Communications, 5 1995, 25, 2819-2827).

Reaction of the compounds of the formula (IV) with compounds of the formula X-CONR³R⁴ where X, R³ and R⁴ are as defined above to give the compounds of the invention of the formula (I) preferably takes place either in an organic solvent 10 conventionally used for such reactions, such as, for example, a cyclic ether, in particular tetrahydrofuran (THF), in the presence of an equimolar quantity or of a slight excess of a base, with preference an alkali metal base, preferably of an alkali metal hydride and particularly preferably sodium hydride, preferably under atmospheric pressure and stirring the reaction solution for several hours, for example 15 12 hours, at room temperature. The reactants are in this case employed in equimolar quantities or the carbamoyl derivative in slight excess. Another possibility is to carry out the reaction in pyridine without another base, preferably under atmospheric pressure and stirring the reaction solution for some hours, for example 2 hours, at elevated temperature of 60 to 130°C, preferably 80 to 120°C and in particular at 20 110°C.

Reaction of the compound of the formula (IV) with thiocarbamoyl chlorides to give the corresponding carbamates can also take place analogously. Reaction in pyridine is preferred. The thiocarbamoyl chlorides used according to the invention can be 25 purchased.

It is subsequently possible for protective groups which are present where appropriate on the molecule to be removed in a manner known to the skilled worker. Concerning this, reference may be made for example to T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective 30 Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991, concerning possible protective groups and the removal thereof from the target compound.

- 15 -

The compounds of the invention of the general formula (I) show a valuable range of pharmacological effects which could not have been predicted.

5 The compounds of the invention of the general formula (I) lead to vasorelaxation, inhibition of platelet aggregation and to a reduction in blood pressure and to an increase in coronary blood flow. These effects are mediated by direct stimulation of soluble guanylate cyclase and an intracellular increase in cGMP. In addition, the compounds of the invention of the general formula (I) enhance the effect of substances which increase the cGMP level, such as, for example, EDRF (endothelium derived relaxing factor), NO
10 donors, protoporphyrin IX, arachidonic acid or phenylhydrazine derivatives.

They can therefore be employed in medicaments for the treatment of cardiovascular disorders such as, for example, for the treatment of high blood pressure and heart failure, stable and unstable angina pectoris, peripheral and cardiac vascular disorders, of
15 arrhythmias, for the treatment of thromboembolic disorders and ischemias such as myocardial infarction, stroke, transitorily and ischemic attacks, disturbances of peripheral blood flow, prevention of restenoses as after thrombolysis therapies, percutaneously transluminal angioplasties (PTAs), percutaneously transluminal coronary angioplasties (PTCAs), bypass and for the treatment of arteriosclerosis,
20 asthmatic disorders and diseases of the urogenital system such as, for example, prostate hypertrophy, erectile dysfunction, female sexual dysfunction, osteoporosis, gastroparesis and incontinence.

The compounds of the present invention of the general formula (I) are also active
25 substances for controlling central nervous system diseases characterized by disturbances of the NO/cGMP system. They are suitable in particular for improving perception, concentration, learning or memory after cognitive impairments like those occurring in particular in association with situations/diseases/syndromes such as mild cognitive impairment, age-associated learning and memory impairments, age-associated memory loss, vascular dementia, craniocerebral trauma, stroke, dementia
30 occurring after strokes (post stroke dementia), post-traumatic brain trauma, general concentration impairments, concentration impairments in children with learning and

- 16 -

memory problems, Alzheimer's disease, vascular dementia, Lewy body dementia, dementia with degeneration of the frontal lobes including Pick's syndrome, Parkinson's disease, progressive nuclear palsy, dementia with corticobasal degeneration, amyolateral sclerosis (ALS), Huntington's disease, multiple sclerosis, thalamic degeneration, Creutzfeld-Jacob dementia, HIV dementia, schizophrenia with dementia or Korsakoff's psychosis. They are also suitable for the treatment of central nervous system disorders such as states of anxiety, tension and depression, CNS-related sexual dysfunctions and sleep disturbances, and for controlling pathological disturbances of the intake of food, stimulants and addictive substances.

10

The active ingredients are furthermore also suitable for controlling cerebral blood flow and thus represent effective agents for controlling migraines.

15

They are also suitable for the prophylaxis and control of the sequelae of cerebral infarctions such as stroke, cerebral ischemias and craniocerebral trauma. The compounds of the invention of the general formula (I) can likewise be employed for controlling states of pain.

20

In addition, the compounds of the invention have an anti-inflammatory effect and can therefore be employed as anti-inflammatory agents.

25

Furthermore, the present invention also encompasses the combination of the compounds of the invention of the general formula (I) with organic nitrates or NO donors.

30

Organic nitrates and NO donors for the purposes of the invention are generally substances which display their therapeutic effect via release of NO or NO species. Sodium nitroprusside, nitroglycerin, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, molsidomine and SIN-1 are preferred.

In addition, the present invention also encompasses the combination with compounds which inhibit breakdown of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). These are in

- 17 -

particular inhibitors of phosphodiesterases 1, 2 and 5; nomenclature of Beavo and Reifsnyder (1990), TiPS 11 pp. 150 to 155. These inhibitors potentiate the effect of the compounds of the invention, and increase the desired pharmacological effect.

Biological investigations**Vasorelaxant effect in vitro**

- 5 Rabbits are stunned by a blow to the back of the neck and are exsanguinated. The aorta is removed, freed of adherent tissue and divided into rings 1.5 mm wide, which are put singly under tension in 5 ml organ baths containing carbogen-gassed Krebs-Henseleit solution at 37°C with the following composition (mM): NaCl: 119; KCl: 4.8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1.4; KH₂PO₄: 1.2; NaHCO₃: 25; glucose: 10. The force of
- 10 contraction is detected with Statham UC2 cells, amplified and digitized via A/D converters (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Munich) and recorded in parallel on chart recorders. A contraction is generated by adding phenylephrine to the bath cumulatively in increasing concentration. After several control cycles, the substance to be investigated is investigated in each further run in increasing dosage in each case, and
- 15 the height of the contraction is compared with the height of the contraction reached in the last preceding run. The concentration necessary to reduce the height of the control value by 50% (IC₅₀) is calculated from this. The standard application volume is 5 µl, and the DMSO content in the bath solution corresponds to 0.1%. The results are listed in Table 1 below:

20

Table 1: Vasorelaxant effect in vitro

Example no.	IC ₅₀ [µM]
2	0.65
6	0.27
11	0.52
15	0.32
19	0.42
26	0.34

Determination of the liver clearance in vitro

Rats are anesthetized and heparinized, and the liver is perfused in situ via the portal vein. Primary rat hepatocytes are then obtained ex vivo from the liver using
5 collagenase solution. $2 \cdot 10^6$ hepatocytes per ml were incubated with in each case the same concentration of the compound to be investigated at 37°C. The decrease in the substrate to be investigated over time was determined bioanalytically (HPLC/UV, HPLC/fluorescence or LC/MSMS) at 5 time points in each case in the period 0-15 min after the start of incubation. The clearance was calculated therefrom via the
10 number of cells and the weight of the liver.

Determination of the plasma clearance in vivo

The substance to be investigated is administered intravenously as solution to rats via
15 the tail vein. Blood is taken from the rats at fixed times and is heparinized, and plasma is obtained therefrom by conventional procedures. The substance is quantified in the plasma bioanalytically. The pharmacokinetic parameters are calculated from the plasma concentration/time courses found in this way via conventional non-compartmental methods used for this purpose.
20

The present invention includes pharmaceutical preparations which, besides non-toxic, inert pharmaceutically suitable carriers, comprise the compounds of the invention of the general formula (I), and process for the production of these preparations.
25

The active ingredient may, where appropriate, also be present in microencapsulated form in one or more of the carriers indicated above.

The therapeutically effective compounds of the general formula (I) should be present
30 in the pharmaceutical preparations mentioned above in a concentration of about 0.1 to 99.5, preferably of about 0.5 to 95, % by weight of the complete mixture.

- 20 -

The pharmaceutical preparations mentioned above may, apart from the compounds of the invention of the general formula (I), also comprise other active pharmaceutical ingredients.

- 5 It has generally proved advantageous both in human and in veterinary medicine to administer the active ingredient(s) of the invention in total amounts of about 0.01 to about 700, preferably 0.01 to 100, mg/kg of body weight per 24 hours, where appropriate in the form of a plurality of single doses, to achieve the desired results. A single dose preferably contains the active ingredients of the invention in amounts of
10 about 0.1 to about 80, in particular 0.1 to 30, mg/kg of body weight.

The present invention is explained in more detail below by means of non-restrictive preferred examples. Unless indicated elsewhere, all quantitative data relate to percentages by weight.

15

Examples

Abbreviations:

- 20 RT: Room temperature
EA: Ethyl acetate
MCPBA: m-Chloroperoxybenzoic acid
BABA: n-Butyl acetate/n-butanol/glacial acetic acid/phosphate buffer pH 6
(50:9:25.15; org. phase)
25 DMF: N,N-Dimethylformamide

Mobile phases for thin-layer chromatography:

- T1 E1: Toluene / ethyl acetate (1:1)
30 T1 EtOH1: Toluene / methanol (1:1)
C1 E1: Cyclohexane / ethyl acetate (1:1)
C1 E2: Cyclohexane / ethyl acetate (1:2)

Methods for determining the HPLC retention times:*Method A (HPLC-MS):*

5 Eluent: A=CH₃CN B=0.6 g 30% HCl/1 H₂O

Flow rate: 0.6 ml/min

Column oven: 50°C

Column: Symmetry C18 2.1*150mm

Gradient:

Time (min)	%A	%B	Flow rate (ml/min)
0	10	90	0.6
4	90	10	0.6
9	90	10	0.8

10

Method B (HPLC):

Eluent: A=5 ml HClO₄/1 H₂O, B=CH₃CN

Flow rate: 0.75 ml/min

L-R temperature: 30.00°C 29.99°C

15 Column: Kromasil C18 60*2mm

Gradient:

Time (min)	%A	%B
0.50	98	2
4.50	10	90
6.50	10	90
6.70	98	2
7.50	98	2

Method C (HPLC):

Eluent: A=H₃PO₄ 0.01 mol/l, B=CH₃CN

20 Flow rate: 0.75 ml/min

L-R temperature: 30.01°C 29.98°C

Column: Kromasil C18 60*2mm

- 22 -

Gradient:

Time (min)	%A	%B
0.00	90	10
0.50	90	10
4.50	10	90
8.00	10	90
8.50	90	10
10.00	90	10

Method D (chiral HPLC):

Eluent: 50% isohexane, 50% ethanol

5 Flow rate: 1.00 ml/min

Temperature: 40°C

Column: 250*4.6mm, packed with Chiralcel OD, 10 µm

*Method E (HPLC-MS):*10 Eluent: A=CH₃CN B=0.3 g 30% HCl/l H₂O

Flow rate: 0.9 ml/min

Column oven: 50°C

Column: Symmetry C18 2.1*150mm

Gradient:

Time (min)	%A	%B	Flow rate (ml/min)
0	10	90	0.9
3	90	10	1.2
6	90	10	1.2

15

*Method F:*Eluent: A=CH₃CN + 0.1% HCOOH B=H₂O + 0.1% HCOOH

Column oven: 40°C

Column: Symmetry C18 2.1*150mm

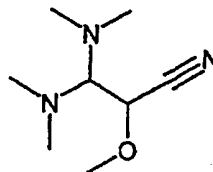
20 Gradient:

- 23 -

Time (min)	%A	%B	Flow rate (ml/min)
0	10	90	0.5
4	90	10	0.5
6	90	10	0.5
6.1	10	90	1.0
7.5	10	90	0.5

Starting compounds:**I. Synthesis of 3,3-bis(dimethylamino)-2-methoxypropionitrile**

5



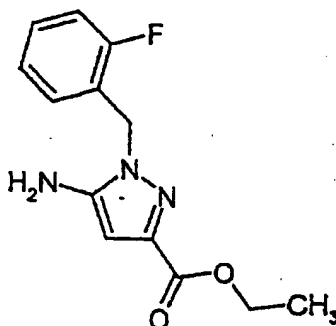
40.0 g (229.5 mmol) of ter-butoxybis(dimethylamino)methane and 16.3 g (229.5 mmol) of methoxyacetonitrile are stirred at 80°C overnight. For workup, volatile material is stripped off in a rotary evaporator, and the residue is distilled in a kugelrohr under high vacuum at 140°C. The NMR spectrum (300 MHz, D₆-DMSO) shows that the product contains the enamine as E/Z mixture resulting from elimination of dimethylamine. The product mixture is employed in the next reaction without further purification.

15 Yield: 24.7 g (60%)

II. Synthesis of 1-(2-fluorobenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide

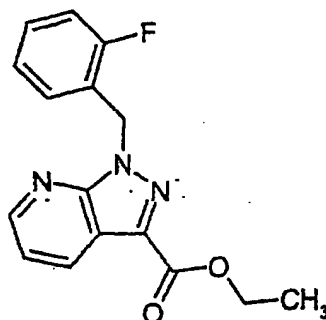
20 2A) Ethyl 5-amino-1-(2-fluorobenzyl)pyrazol-3-carboxylate

- 24 -



111.75 g (75 ml, 0.98 mol) of trifluoroacetic acid are added to 100 g (0.613 mmol) of the sodium salt of ethyl cyanopyruvate (preparation in analogy to Borsche and
5 Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) in 2.5 l of dioxane under argon at room temperature with efficient stirring, and the mixture is stirred for 10 min, during which most of the precursor dissolves. Then 85.93 g (0.613 mol) of 2-fluorobenzylhydrazine are added and the mixture is boiled overnight. After cooling, the sodium trifluoroacetate crystals which have separated out are filtered off with
10 suction and washed with dioxane, and the crude solution is reacted further.

2B) *Ethyl 1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxylate*



15

The solution obtained from 2A) is mixed with 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mmol) of dimethylaminoacrolein and 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) of trifluoroacetic acid and boiled under argon for 3 days. The solvent is then evaporated in vacuo, and the

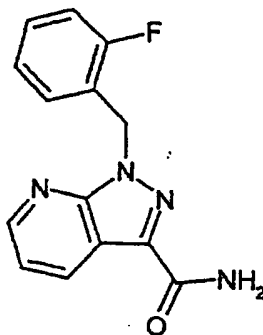
- 25 -

residue is added to 2 l of water and extracted three times with 1 l of ethyl acetate each time. The combined organic phases are dried over magnesium sulfate and concentrated in a rotary evaporator. Chromatography is carried out on 2.5 kg of silica gel, eluting with a toluene / toluene-ethyl acetate=4:1 gradient. Yield: 91.6 g (49.9% of theory over two stages).

Melting point 85 °C

R_f (SiO₂, T1E1): 0.83

2C) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide

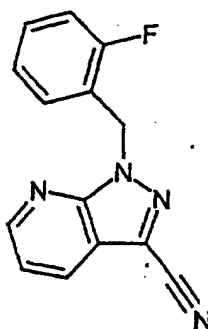


10.18 g (34 mmol) of the ester obtained in example 2B) are introduced into 150 ml of methanol saturated with ammonia at 0 – 10°C. Stirring at room temperature for two days is followed by concentration in vacuo.

R_f (SiO₂, T1E1): 0.33

2D) 3-Cyano-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

- 26 -



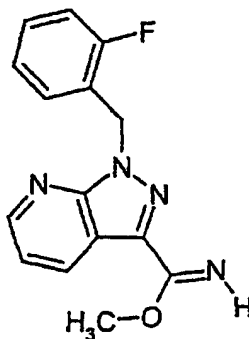
- 36.1 g (133 mmol) of 1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide from example 2C) are dissolved in 330 ml of THF, and 27 g (341 mmol) of pyridine are added. Then, over the course of 10 min, 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) of trifluoroacetic anhydride are added, during which the temperature rises to 40°C. The mixture is stirred at room temperature overnight. It is then added to 1 l of water and extracted three times with 0.5 l of ethyl acetate each time. The organic phase is washed with saturated sodium bicarbonate solution and with 1 N HCl, dried with MgSO₄ and concentrated in a rotary evaporator.

Yield: 33.7 g (100% of theory)

Melting point: 81 °C

R_f (SiO₂, T1E1): 0.74

- 2E) *Methyl (2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboximidate*

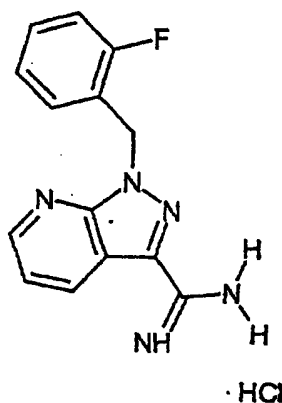


- 27 -

30.37 g (562 mmol) of sodium methoxide are dissolved in 1.5 l of methanol, and 36.45 g (144.5 mmol) of 3-cyano-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (from example 2D) are added. The solution obtained after stirring at room temperature for 2 hours is employed directly for the next stage.

5

2F) 1-(2-Fluorobenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide



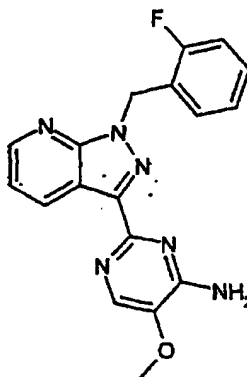
- 10 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) of glacial acetic acid and 9.28 g (173 mmol) of ammonium chloride are added to the solution of methyl (2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboximidate in methanol obtained from example 2E), and the mixture is stirred under reflux overnight. The solvent is evaporated in vacuo, the residue is thoroughly triturated with acetone, and the precipitated solid is filtered
15 off with suction.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ= 5.93 (s, 2H); 7.1-7.5 (m, 4 H); 7.55 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.30 (dd, 1H); 9.5 (bs, 4H-exchangeable) ppm.

ME (EI): m/z = 270.2 (M-HCl)

- 20 III. Synthesis of 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methoxy-4-pyrimidinylamine

- 28 -

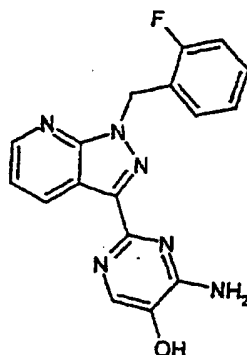


46.8 g (134.8 mmol) of 1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboximidamide from example II are dissolved in isoamyl alcohol. To this are
5 added 24.7 g (144.2 mmol) of 3,3-bis(dimethylamino)-2-methoxypropionitrile from example I and 1.15 g (1.33 ml, 13.5 mmol) of piperidine, and the mixture is left to stir at 110°C for 3 days. For workup, it is cooled to 0°C, and the precipitated product is filtered off with suction, thoroughly washed with cold diethyl ether and dried in a vacuum oven at 50°C.

10 Yield: 25.4 g (52.7%)
R_f: 0.34 (dichloromethane/methanol 20:1)
¹H-NMR: (400 MHz, D₆-DMSO), δ= 3.89 (2, 3H, OCH₃), 5.79 (s, 2H, CH₂),
6.93 (br. s, 2H, NH₂), 7.10-7.26 (m, 3H, Ar-H), 7.31-7.39 (m, 2H, Ar-H),
15 7.98 (s, 1H, pyrimidine-H), 8.61 (dd, 1H, pyridine-H), 8.92 (dd, 1H, pyridine-H)
ME (EI): (ESI pos.), m/z = 350.9 ([M+H]⁺), 700.8 ([2M+H]⁺)

IV. Synthesis of 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol
20

- 29 -



25.3 g (72.2 mmol) of 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methoxy-4-pyrimidinylamine from example III are dissolved in 500 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone. To this are added 7.96 g (7.42 ml, 72.2 mmol) of thiophenol and 2.50 g (18.1 mmol) of potassium carbonate, and the mixture is left to stir at 190°C for about 1 h. For workup, the solvent is condensed off, and the residue is mixed with half-conc. ammonium chloride solution and extracted three times with ethyl acetate. Most of the product precipitates during this. It is filtered off with suction and dried in a vacuum oven at 50°C.

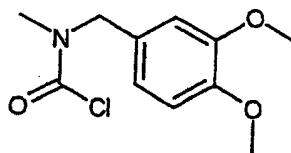
Yield: 18.1 g (72.3%)

R_f: 0.44 (dichloromethane/methanol 10:1)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 5.78 (s, 2H, CH₂), 6.66 (br. s, 2H, NH₂), 7.09-7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.82 (s, 1H, pyrimidine-H), 8.60 (dd, 1H, pyridine-H), 8.92 (dd, 1H, pyridine-H), 9.4-10.2 (br. s, 1H, OH)

MS: (ESI pos.), m/z = 337.3 ([M+H]⁺), 673.3 ([2M+H]⁺)

V. Synthesis of 3,4-dimethoxybenzyl(methyl)carbamoyl chloride

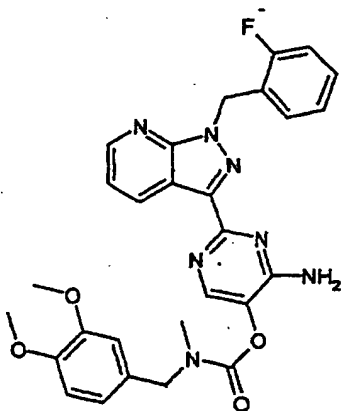


- 30 -

1.00 g (5.52 mmol) of 3,4-dimethoxybenzyl-N-methylamine (obtainable by reductive amination from 3,4-dimethoxybenzaldehyde) are dissolved in 20 ml of anhydrous pyridine. 0.60 g (0.37 mmol, 3.04 mmol) of trichloromethyl chloroformate ("diphosgene") is added, and the mixture is left to stir at room temperature overnight.

5 The solution is employed without workup directly in the next stage.

VI. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl 3,4-dimethoxybenzyl(methyl)carbamate

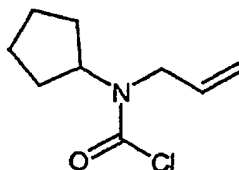


10

1.38 g (4.10 mmol) of 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol from example IV are suspended in 100 ml of anhydrous pyridine and heated to 110°C. To this is added a solution of 1.20 g (4.92 mmol) of 3,4-dimethoxybenzyl(methyl)carbamoyl chloride from example V in 20 ml of anhydrous pyridine (from the reaction described above) and the mixture is left to stir at 110°C for about 5 h. For workup, the reaction solution is concentrated in a rotary evaporator, and the residue is chromatographed on silica gel with dichloromethane/methanol (initially 100:1, then 50:1). The product contains, according to the NMR spectrum, an unknown impurity and is employed without further purification.

20

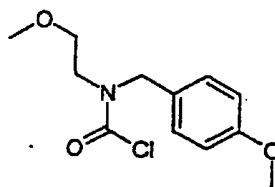
Rf: 0.90 (dichloromethane/methanol 10:1)

VII. Synthesis of allyl(cyclopentyl)carbamoyl chloride

- 5 790 mg (0.48 ml, 3.99 mmol) of trichloromethylformate ("diphosgene") are dissolved in 15 ml of dichloromethane and cooled to 0°C. To this are slowly added dropwise 1.00 g (1.17 ml, 7.986 mmol) of allyl(cyclopentyl)amine and 1.21 g (1.67 ml, 12.0 mmol) of triethylamine, and the mixture is left to stir at room temperature overnight. For workup, the reaction solution is poured into ice-water, extracted three times with dichloromethane, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product is employed directly in the next stage.

10 MS: (EI), m/z (%) = 187 (12, [M]⁺, Cl), 152 (30, [M-Cl]⁺), 120 (45), 69 (50), 41(100)

15 **VIII. 4-Methoxybenzyl(2-methoxyethyl)carbamoyl chloride**

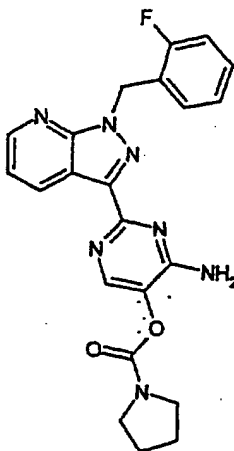


- 0.51 g (0.31 ml, 2.56 mmol) of trichloromethyl chloroformate ("diphosgene") are dissolved in 15 ml of dichloromethane, and 1.00 g (5.12 mmol) of 4-methoxybenzyl(2-methoxyethyl)amine and 0.78 g (7.68 mmol) of triethylamine are slowly added. After stirring at room temperature overnight, the mixture is poured into ice-water and extracted three times with dichloromethane, and the organic phase

- 32 -

is dried over magnesium sulfate and concentrated to dryness in a rotary evaporator. The crude product is employed without workup directly in the next stage.

IX. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl 4-methoxybenzyl(2-methoxyethyl)carbamate



100 mg (0.30 mmol) of 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol from example IV are suspended in 15 ml of anhydrous pyridine and heated to 110°C. To this are added 92.0 mg (0.36 mmol) of 4-methoxybenzyl(2-methoxyethyl)carbamoyl chloride from example VIII, and the mixture is left to stir at 110°C for about 2 h. For workup, the reaction solution is concentrated in a rotary evaporator, the residue is taken up in dichloromethane and washed with saturated ammonium chloride solution and with saturated sodium chloride solution, and the organic phase is separated off and concentrated in a rotary evaporator. Chromatography of the residue on silica gel with dichloromethane/methanol (100:1) afforded the product still in 57% purity and was employed without further purification in the next reaction.

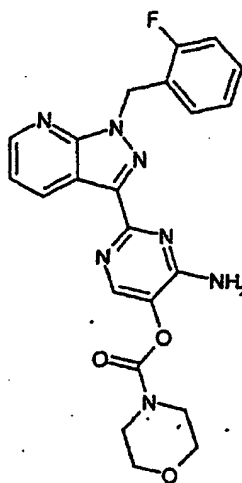
20 Rf: 0.86 (dichloromethane/methanol 10:1)

- 33 -

Examples

The carbamates were prepared using sodium hydride in tetrahydrofuran (THF) or without other base in pyridine as solvent. The illustrated examples are given below for each of the two reaction routes.

1. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl 1-pyrrolidinecarboxylate



10

3.5 mg (0.15 mmol) of sodium hydride were added to a suspension of 50.0 mg (0.15 mmol) of 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol from example IV in 2 ml of THF at RT. After the mixture had been stirred at RT for 30 min, 21.8 mg (0.16 mmol) of 1-pyrrolidinecarbonyl chloride were added and the mixture was stirred at RT overnight. The product was purified by thin-layer chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

Yield: 50.4 g (78.2%)

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.81 – 1.93 (m, 4H), 3.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H),

20

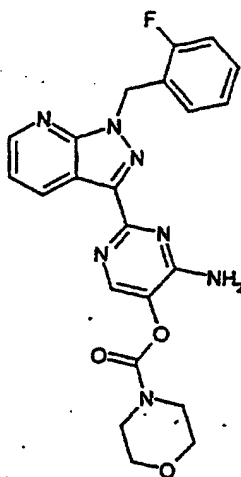
- 34 -

3.57 t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.05 - 7.30 (m, 5H), 7.31 - 7.44 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS: ESI pos.), $m/z = 434.4$ ($[M+H]^+$)

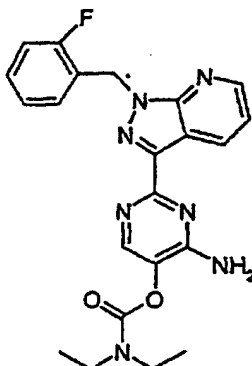
5

The following were obtained in the same way:

Ex.	Formula	Yield (%)	¹ H-NMR
2 (from IV and 4-morpholinecarbonyl chloride)		85	¹ H-NMR: (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.37 - 3.77$ (m, 8H), 5.82 (s, 2H), 7.05 - 7.30 (m, 5H), 7.31 - 7.44 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

3. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl diethylcarbamate

10



- 35 -

100 g (0.297 mmol) of 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol from example IV are suspended in 15 ml of anhydrous pyridine and heated to 110°C. 48.4 mg (0.357 mmol) of N,N-diethylcarbamoyl chloride are added thereto, and the mixture is stirred at 110°C for 2 h. The reaction solution is then concentrated in a rotary evaporator. The residue is chromatographed on silica gel with dichloromethane/methanol 100:1.

Yield: 90.5 g (69.9%)

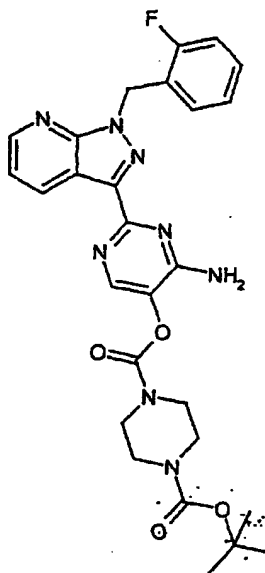
Rf: 0.86 (dichloromethane/methanol 10:1)

¹H-NMR: (200 MHz, D₆DMSO), δ = 1.07–1.28 (m, 6H, CH₃CH₂), 3.22–3.53 (m, 4H, CH₃CH₂), 5.83 (s, 2H, CH₂), 7.10–7.42 (m, 7H, Ar-H and NH₂), 8.09 (s, 1H, pyrimidine-H), 8.63 (dd, 1H, pyridine-H), 8.94 (dd, 1H, pyridine-H)

MS: (ESI pos.), m/z = 436.2 ([M+H]⁺), 871.0 ([2M+H]⁺)

The following was prepared analogously:

4. 1-[4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl] tert-butyl-1,4 piperazinedicarboxylate



Yield: 36.4%

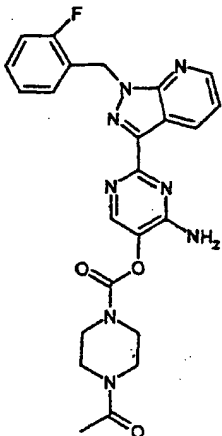
Rf: 0.77 (dichloromethane/methanol 10:1)

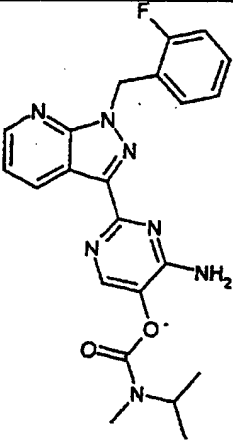
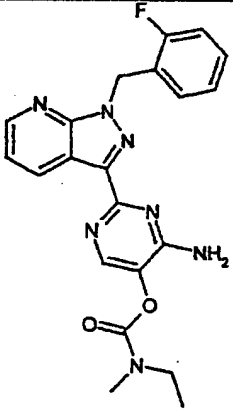
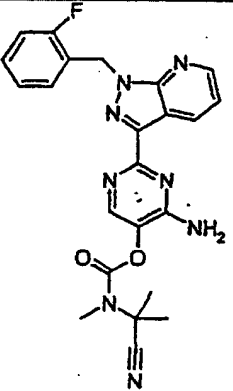
¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO). The spectrum exhibits E/Z rotamerism of the carbamate group.

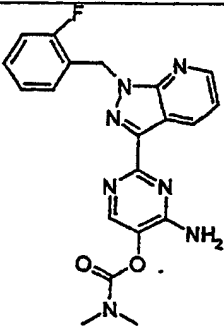
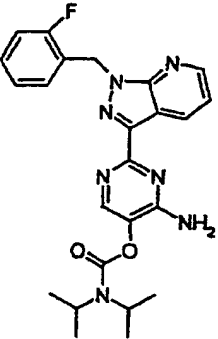
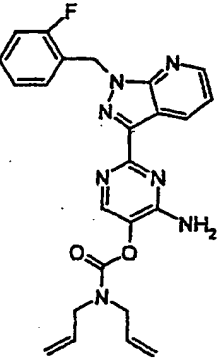
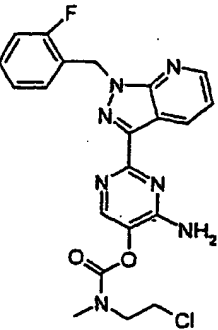
δ = 1.39 and 1.42 (2s, 9H, C(CH₃)₃), 3.09-3.14 (m, 1H, piperazine-H), 3.26-3.34 (m, 1H, piperazine-H), 3.36-3.48 (br.s, 6H, piperazine-H), 3.52-3.64 (br.s, 2H, piperazine-H), 5.81 (s, 2H, CH₂), 7.10-7.27 (m, 5H, ArH and NH₂), 7.30-7.40 (m, 2H, Ar-H), 8.12 (s, 1H, pyrimidine-H), 8.63 (dd, 1H, pyridine-H), 8.94 (dd, 1H, pyridine-H)

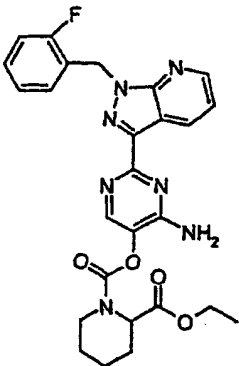
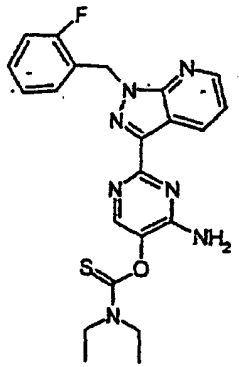
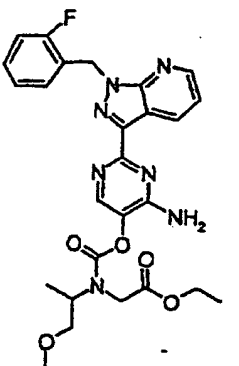
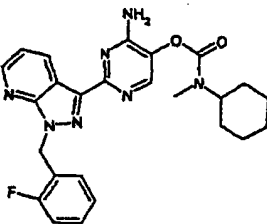
MS: (ESI pos.), $m/z = 549.1$ ($[M+H]^+$)

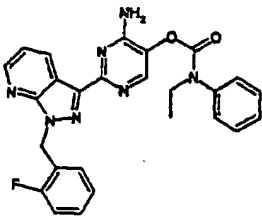
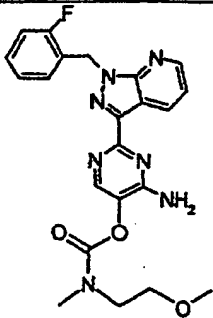
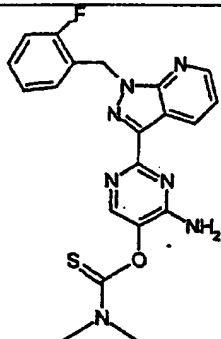
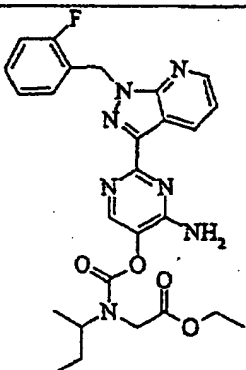
The following were prepared analogously:

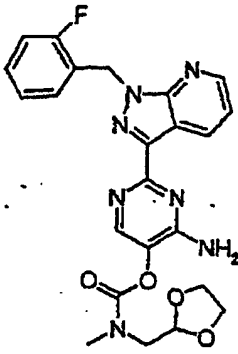
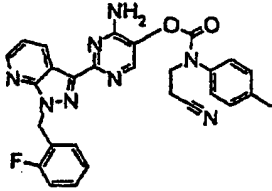
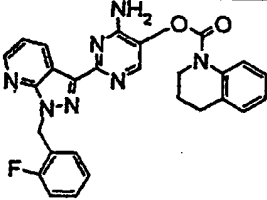
Ex.	Formula	Yield (%)	Spectroscopic data
5 (from IV and 4-acetyl-1-piperazinecarbonyl chloride))		68	MS-ESI pos. (m/z): 491.1 [M+H] ⁺ Retention time (min): 3.87 (method B) R _f CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.39

6 (from IV and N-isopropyl-N-methyl-aminocarbonyl chloride)		67	MS-ESI pos. (m/z): 436.2 [M+H] ⁺ , 870.92 [2 M+H] ⁺ Retention time (min): 4.19 (method B) Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.91
7 (from IV and N-ethyl-N-methyl-aminocarbonyl chloride)		64	MS-ESI pos. (m/z): 422.0 [M+H] ⁺ , 842.9 [2 M+H] ⁺ Retention time (min): 4.07 (method B) Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.90
8 (from IV and N-(1-cyano-1-methylethyl)-N-methyl-aminocarbonyl chloride)		35	MS-ESI pos. (m/z): 461.2 [M+H] ⁺ Retention time (min): 4.19 (method B) Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.84

9 (from IV and N,N-dimethyl-aminocarbonyl chloride)		63 MS-ESI pos. (m/z): 408.3 [M+H] ⁺ , 814.9 [2 M+H] ⁺ Retention time (min): 3.96 (method B) Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:0.73
10 (from IV and N,N-diisopropyl-aminocarbonyl chloride)		58 MS-ESI pos. (m/z): 464 [M+H] ⁺ , 927 [2 M+H] ⁺ Retention time (min): 4.44 (method B) Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:
11 (from IV and N,N-diallyl-aminocarbonyl chloride)		45 MS-ESI pos. (m/z): 460 [M+H] ⁺ Retention time (min): 4.34 (method B) Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:
12 (from IV and N-2-chloroethyl-N-methyl-aminocarbonyl chloride)		39 MS-ESI pos. (m/z): 456 [M+H] ⁺ Retention time (min): 4.16 (method B) Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:

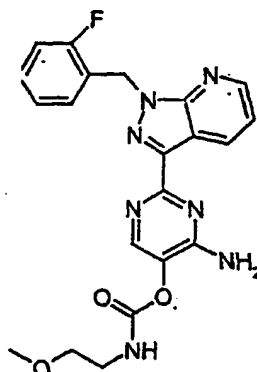
13 (from IV and 2-ethoxycarbonyl-piperidine-N-carbonyl chloride)		21	MS-ESI pos. (m/z): 520 [M+H] ⁺ , 1039 [2 M+H] ⁺ Retention time (min): 4.39 (method B) Rf CH ₂ Cl ₂ /MeOH 10:1:
14 (from IV and N,N-diethylthiocarbonyl chloride)		79.1	MS-ESI pos. (m/z): 452 [M+H] ⁺ Retention time (min): 4.43 (method B)
15 (from IV and N-(2-methoxy-1-methylethyl)-(ethoxycarbonyl-methyl)-aminocarbonyl chloride))		62	MS-ESI pos. (m/z): 538.2 [M+H] ⁺ Retention time (min): 4.39 (method B)
16 (from IV and N-methyl-N-cyclohexylamino-carbonyl chloride)		67.6	MS-ESI pos. (m/z): 538.2 [M+H] ⁺ Retention time (min): 4.53 (method B)

17 (from IV and N-ethyl-N-phenylamino-carbonyl chloride)		71.4	MS-ESI pos. (m/z): 484 [M+H] ⁺ Retention time (min): 4.47 (method B)
18 (from IV and N-methyl-N-methoxyethyl-aminocarbonyl chloride)		28.5	MS-ESI pos. (m/z): 452.3 [M+H] ⁺ Retention time (min): 4.10 (method B)
19 (from IV and N,N-dimethylthio-carbonyl chloride)		70.4	MS-ESI pos. (m/z): 424 [M+H] ⁺ Retention time (min): 4.20 (method B)
20 (from IV and N-2-butyl-N-ethoxycarbonyl-methylamino-carbonyl chloride)		57.7	MS-ESI pos. (m/z): 522 [M+H] ⁺ , 1043 [2 M+H] ⁺ Retention time (min): 4.47 (method B)

<p>21 (from IV and N-methyl-N-(1,3-dioxolan-2-yl)-methylamino-carbonyl chloride)</p>		<p>22.2</p>	<p>MS-ESI pos. (m/z): 480 [M+H]⁺ Retention time (min): 4.05 (method B)</p>
<p>22 (from IV and N-(p-tolyl)-N-(2-cyanoethyl)-aminocarbonyl chloride)</p>		<p>20.4</p>	<p>MS-ESI pos. (m/z): 523 [M+H]⁺ Retention time (min): 4.37 (method B)</p>
<p>23 (from IV and 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-N-carbonyl chloride)</p>		<p>15.4</p>	<p>MS-ESI pos. (m/z): 496 [M+H]⁺ Retention time (min): 4.45 (method B)</p>

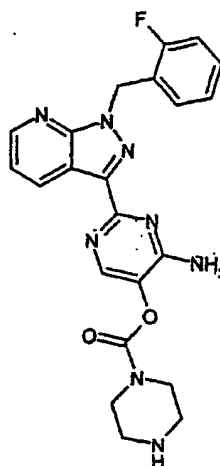
24. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl 2-methoxyethylcarbamate

- 42 -



- 160.3 mg (0.29 mmol) of 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl 4-methoxybenzyl(2-methoxyethyl)carbamate from example IX
5 are dissolved in 3 ml of trifluoroacetic acid and stirred at 60°C for 6 h. For workup, the reaction solution is poured into ice-water, cautiously neutralized with sodium bicarbonate and extracted 3x with dichloromethane, and the org. phase is dried over sodium sulfate and concentrated. The residue is chromatographed on silica gel with dichloromethane/methanol (30:1).
- 10 Yield: 28.3 g (22.5%)
Rf: 0.88 (dichloromethane/methanol 10:1)
¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.43-3.58 (m, 4H, CH₂-CH₂), 5.15-5.28 (br. s, 2H, NH₂), 5.50-5.63 (m, 1H, NH), 5.93 (s, 2H, CH₂), 6.86-7.30 (m, 5H, Ar-H), 8.37 (s, 1H, Ar-H), 8.59 (dd, 1H, Ar-H), 8.92 (dd, 1H, Ar-H).
- 15 MS: ESI pos.: *m/z* = 438.2 [M+H]⁺
25. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl 1-piperazinecarboxylate

- 43 -

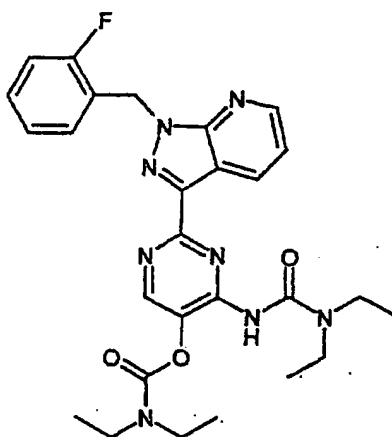


214.2 mg (0.390 mmol) of 1-{4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl} 4-tert-butyl 1,4-piperazinedicarboxylate from
5 example 4 are dissolved in 5 ml of dichloromethane, and 5 ml of trifluoroacetic acid are added. The mixture is left to stir at room temperature for 1 h. For workup, it is neutralized with 1 N sodium hydroxide solution and extracted three times with dichloromethane. The organic phase is dried over sodium sulfate and concentrated in a rotary evaporator.

10 Yield: 123.1 mg (64.0%)
Rf: 0.16 (dichloromethane/methanol 10:1)
¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 2.67-2.81 (br.s, 4H, piperazine H), 3.21-3.41 (br.s, 2H, piperazine H, coincident with H₂O signal), 3.42-3.59 (br.s, 2H, piperazine H), 5.81 (s, 2H, CH₂), 7.08-7.41 (m, 7H, Ar-H and NH₂), 8.10 (s, 1H, pyrimidine H), 8.63 (dd, 1H, pyridine H), 8.92 (dd, 1H, pyridine H)
15 MS: (ESI pos.), m/z = 449.2 ([M+H]⁺)

26. 4-[[[(Diethylamino)carbonyl]amino]-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl] diethylcarbamate
20

- 44 -



100 mg (0.297 mmol) of 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol from example IV are suspended in 5 ml of anhydrous THF, and
5 7.51 mg (0.297 mmol) of sodium hydride (95%) are added. The mixture is left to stir at room temperature for 30 min. Then 44.35 mg (0.327 mmol) of N,N-diethylcarbamoyl chloride are added, and the mixture is left to stir at room temperature overnight. Water is cautiously added, and the mixture is extracted three times with ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and
10 concentrated in a rotary evaporator. The residue is chromatographed on silica gel with dichloromethane/methanol 100:1 and then by preparative HPLC (column: Kromasil 100 C 18 5 μ m 250x20 mm No. 101132R, flowrate: 25 ml/min, temp. 50°C, water-acetonitrile 50/50).

Yield: 29.9 g (18.8%)

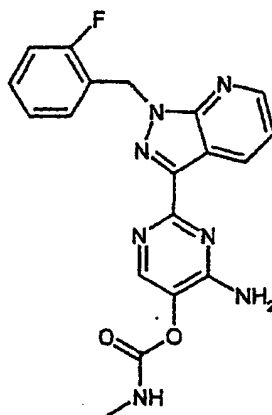
15 Rf: 0.88 (dichloromethane/methanol 10:1)

¹H-NMR: (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.07-1.19 (m, 12H, CH₃CH₂), 3.26-3.41 (m, 8H, CH₃CH₂), 5.85 (s, 2H, CH₂), 7.11-7.44 (m, 5H, Ar-H), 8.52 (s, 1H, pyrimidine H), 8.68 (dd, 1H, pyridine H), 9.02 (dd, 1H, pyridine H), 9.39 (br,s, 1H, NH)

20

27. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl methylcarbamate

- 45 -



562.5 mg (1.04 mmol) of 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl 3,4-dimethoxybenzyl(methyl)carbamate from example VI are dissolved in 10 ml of trifluoroacetic acid and stirred at 60°C for 4 h. For workup, the reaction solution is poured into ice-water, cautiously neutralized with sodium bicarbonate and extracted three times with dichloromethane, and the organic phase is dried over sodium sulfate and concentrated. The residue is chromatographed on silica gel with dichloromethane/methanol (initially 100:1, then 30:1).

Yield: 123.8 g (30.4% over 2 stages)

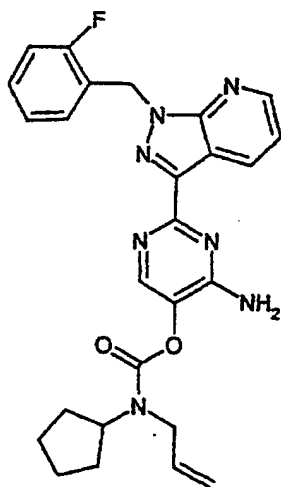
MS(MALDI pos.): m/z = 394.18 ($[M+H]^+$), 416.15 ($[M+Na]^+$)

Rf: 0.67 (dichloromethane/methanol 10:1)

¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO). The spectrum exhibits E/Z rotamerism of the carbamate group. The following describes only the signals of the main rotamer: δ = 2.70 (d, 3H, CH₃), 5.81 (s, 2H, CH₂), 7.07-7.41 (m, 7H, Ar-H and NH₂), 7.62 (br. q, 1H, NH), 8.11 (s, 1H, pyrimidine H), 8.62 (dd, 1H, pyridine H), 8.93 (dd, 1H, pyridine H)

28. 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl allyl(cyclopentyl)carbamate

- 46 -



100 mg (0.297 mmol) of 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinol from example IV are suspended in 15 ml of anhydrous pyridine and heated to 110°C. 67.0 mg (0.357 mmol) of allyl(cyclopentyl)carbamoyl chloride from example VII are added to this in portions, and the mixture is left to stir at 110°C for 2 h. For workup, the reaction solution is concentrated, the residue is taken up in dichloromethane and extracted once with saturated ammonium chloride solution and once with saturated NaCl solution, and the organic phase is dried over Na₂SO₄ and concentrated in a rotary evaporator. The residue is chromatographed on silica gel with dichloromethane/methanol 100:1.

Yield: 105 mg (72%)

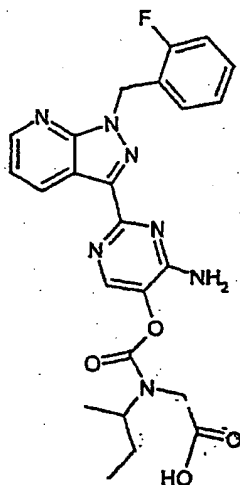
R_f: 0.92 (dichloromethane/methanol 10:1)

¹H-NMR: (200 MHz, D₆-DMSO), δ = 1.37-1.98 (br. m, 8H, cyclopentyl-CH₂), 3.80-4.05 (br. m, 2H, allyl-CH₂N), 4.22-4.53 (br. m, 1H, cyclopentyl CHN),

5.07-5.29 (br. m, 2H, 2H, olefinic allyl CH₂), 5.80-6.10 (br. m, 1H, olefinic allyl CH), overlapped by 5.81 (s, 2H, CH₂), 7.04-7.41 (m, 7H, Ar-H and NH₂), 8.08 (s, 1H, pyrimidine H), 8.64 (dd, 1H, pyridine H), 8.92 (dd, 2H, pyridine H)

MS: (ESI pos.), m/z = 488 ([M+H]⁺), 975 ([2M+H]⁺)

29. N-[(4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl)oxy]carbonyl]-N-(sec-butyl)glycine



5

73.5 mg (0.141 mmol) of ethyl N-[(4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl)oxy]carbonyl]-N-(sec-butyl)glycinate from example 20 are dissolved in 3 ml of THF/water/methanol 1:1:1. 5.1 mg (0.12 mmol) of lithium hydroxide monohydrate are added to this, and the mixture is left to stir at RT for 1 h. Workup involves extraction 3x with 10 ml of CH₂Cl₂ each time and 1x with saturated NaCl solution, drying over Na₂SO₄ and concentration to dryness in a rotary evaporator.

The residue is purified by preparative HPLC (column: Cromsil 120 ODS, C-18, 10 μ m, 250X30 mm, flowrate 50 ml/min, room temp., gradient: water acetonitrile at 0 min: 90:10, at 28 min 5:95).

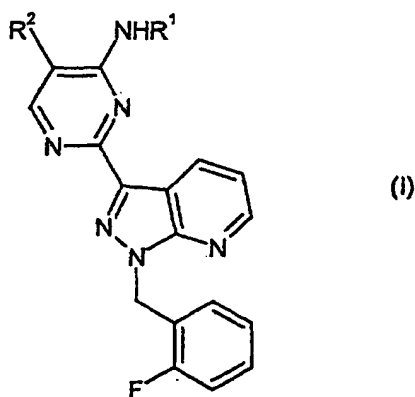
Rf: 0.25 (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1)

HPLC retention time: 3.55 (method F)

MS-ESI pos.: (m/z): 494.3 [M+H]⁺, 987.3 [2M+H]⁺

Patent claims

1. A compound of the formula (I)



5

in which

R^1 is hydrogen or a di- C_{1-6} -alkylaminocarbonyl radical,

10

R^2 is a radical of the formula $-O-CX-NR^3R^4$,

where

15

X is O or S;

20

R^3 and R^4 may be identical or different from one another and is a radical from the group consisting of H, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, optionally substituted hydroxy- C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyloxy- C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, optionally substituted hydroxycarbonyl- C_{1-6} -alkyl, phenyl which

- 49 -

is optionally substituted by a C₁₋₆-alkyl radical, or a saturated five- to seven-membered heterocycle which is optionally linked via a C₁₋₆-alkyl radical to the nitrogen atom, or optionally substituted C₃₋₈-cycloalkyl, where R³ and R⁴ cannot simultaneously be H;

or

R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are bonded form a five- to seven-membered saturated heterocycle which may optionally contain a further heteroatom from the group of N, O, S and/or may optionally be substituted or fused to a phenyl ring;

and salts, isomers and hydrates thereof.

2. A compound as claimed in claim 1,

in which

R¹ is hydrogen or a di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl radical,

R² is a radical of the formula -O-CX-NR³R⁴,

where

X is O or S;

R³ and R⁴ may be identical or different and is a radical from the group consisting of H, C₁₋₆-alkyl which optionally has a CN or a halogen substituent, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl,

- 50 -

hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkylcarbonyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, hydroxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, phenyl, p-tolyl, a saturated five- to seven-membered heterocycle which is linked via a C₁₋₆-alkanediyl radical to the nitrogen atom and has up to 2 oxygen atoms, or optionally substituted C₃₋₈-cycloalkyl, where R³ and R⁴ cannot simultaneously be H;

or

R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are bonded form a five- or six-membered saturated heterocycle which may optionally contain a further heteroatom from the group of N, O, S and/or optionally an alkylcarbonyl or alkoxycarbonyl substituent;

and salts, isomers and hydrates thereof.

3. A compound as claimed in claim 1,

in which

R¹ is hydrogen or a diethylaminocarbonyl radical,

R² is a radical of the formula -O-CX-NR³R⁴,

where

X is O or S;

R³ and R⁴ may be identical or different and is a radical from the group consisting of H, methyl, ethyl, isopropyl, butan-

- 51 -

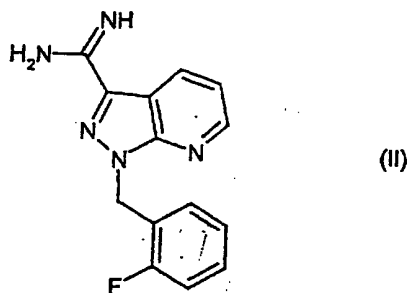
2-yl, methoxyethyl, 2-methoxy-1-methylethyl, 1-cyano-1-methylethyl, 2-cyanoethyl, 2-chloroethyl, ethoxycarbonylmethyl, hydroxycarbonylmethyl 2-propenyl, phenyl, p-tolyl, 1,3-dioxolan-2-methyl, cyclohexyl or cyclopentyl, where R^3 and R^4 cannot simultaneously be H;

or

- 10 R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a five- or six-membered saturated heterocycle which may optionally contain a further heteroatom from the group of N, O and/or may optionally have a substituent from the group of methylcarbonyl, ethoxycarbonyl or t-butoxycarbonyl,
- 15 or together are 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-N-yl;

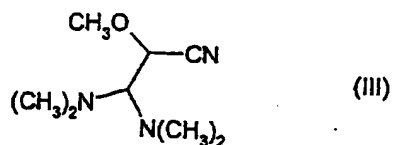
and salts, isomers and hydrates thereof.

- 20 4. A process for preparing compounds of the formula 1, comprising reaction of the compound of the formula (II)



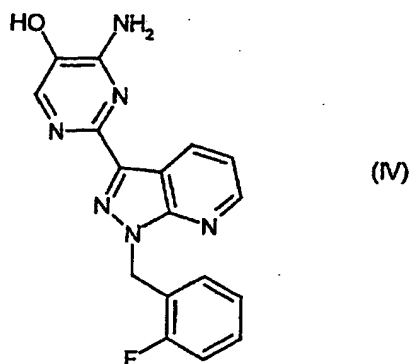
- 25 with the compound of the formula (III)

- 52 -



5

in an organic solvent in the presence of a base with heating and subsequent conversion of the ether group into the free hydroxyl group to give compounds of the formula (IV)



10

and subsequent reaction with compounds of the formula $X-CO-NR^3R^4$

in which

X is a halogen radical or alkoxy radical,

15

R^3 and R^4 have the meaning indicated in claim 1;

in an organic solvent, where appropriate in the presence of a base, and where appropriate with subsequent removal of protective groups to give compounds of the formula (I).

20

5. A compound of the formula (I) for the treatment of diseases.

- 53 -

6. A medicament comprising at least one compound of the formula (I) as claimed in claim 1.
- 5 7. A process for producing medicaments, which comprises converting at least one compound of the formula (I) as claimed in claim 1, where appropriate with conventional excipients and additives, into a suitable administration form.
- 10 8. A medicament comprising at least one compound of the formula (I) as claimed in claim 1 in combination with organic nitrates or NO donors.
- 15 9. A medicament comprising at least one compound of the formula (I) as claimed in claim 1 in combination with compounds which inhibit the breakdown of cyclic guanosine monophosphate (cGMP).
- 20 10. The use of compounds of the formula (I) as claimed in claim 1 in the production of medicaments for the treatment of cardiovascular disorders.
- 20 11. The use of compounds of the formula (I) as claimed in claim 1 in the production of medicaments for the treatment of hypertension.
- 25 12. The use of compounds of the formula (I) as claimed in claim 1 in the production of medicaments for the treatment of thromboembolic disorders and ischemias.
13. The use of compounds of the formula (I) as claimed in claim 1 in the production of medicaments for the treatment of sexual dysfunction.
- 30 14. The use of compounds of the formula (I) as claimed in claim 1 in the production of medicaments having anti-inflammatory properties.

- 54 -

15. The use of compounds of the formula (I) as claimed in claim 1 in the production of medicaments for the treatment of disorders of the central nervous system.
- 5 16. The use as claimed in any of claims 10 to 15, where the compounds of the formula as claimed in claim 1 are employed in combination with organic nitrates or NO donors or in combination with compounds which inhibit the breakdown of cyclic guanosine monophosphate (cGMP).

Fetherstonhaugh & Co.
Ottawa, Canada
Patent Agents

